
REOLOGIA DO SANGUE*

IMPORTÂNCIA DA DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA

João A. Martins e Silva**

RESUMO

Após definição da hemorreologia e elucidação dos principais factores influentes no comportamento reológico do sangue, são analisados mecanismos subjacentes à deformabilidade eritrocitária e respectivos métodos de avaliação. A deformabilidade eritrocitária é determinante fundamental da vida média globular e das propriedades reológicas do sangue, com implicação nas condições de perfusão ao nível da macrocirculação e, sobretudo, na microcirculação. A par da sua acção fisiológica, é discutida a importância clínica da deformabilidade eritrocitária. Numerosas doenças, hematológicas e não-hematológicas, evoluem com anomalias da deformabilidade eritrocitária. Enquanto o grupo das doenças hematológicas é caracterizado por estados hemolíticos, resultantes de alterações reconhecidas das propriedades físicas dos eritrocitos, nas situações não-hematológicas é ainda, em grande parte, desconhecida a causa da menor deformabilidade eritrocitária. Nestas condições, a maior rigidez eritrocitária parece interferir com o fluxo sanguíneo na microcirculação, associando-se a isquemia potencial.

* Este trabalho está incluído no âmbito das actividades subsidiadas pelo INIC (Mbl2)

** Professor de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Lisboa

SUMMARY

Blood rheology – The important of red cell deformability

This review, after the concepts of hemorheology became established, deals with the role of the most important factors affecting the rheological properties of blood.

The mechanisms determining red cell deformability and required methods and techniques developed to assess it are discussed.

Red cell deformability is a most important determinant of red cell life-span in vivo and, besides, one of the major factors influencing the rheological behaviour of blood, interfering with blood flow through the macro- and microcirculation.

Apart from the role of red cell deformability on physiological conditions, gross abnormalities in red cell filtrability have now been demonstrated in a number of diseases characterized as hemolytic states or non-hematological diseases with uncertain causes, but namely associated with tissue ischemia.

FACTORES REOLÓGICOS DO SANGUE

A reologia hemática (ou hemorreologia) é uma ciência em franca expansão, sobretudo desde o fim da década de 70 deste século. Por definição, é entendida como o estudo dos mecanismos que influenciam a deformação e fluxo do sangue.

O comportamento reológico do sangue, dependente das propriedades de cada um dos seus componentes (células e plasma) e respectivas interações, reflecte-se na viscosidade sanguínea. O produto da viscosidade do sangue pela impedância vascular determina a resistência periférica e, conseqüentemente, a interrelação pressão-fluxo sanguíneo.

Surpreendentemente, a viscosidade sanguínea tem sido um parâmetro negligenciado nos estudos hemodinâmicos. Sabe-se hoje que a viscosidade sanguínea depende de quatro factores principais, com influência marcada nas condições em que se processa a perfusão sanguínea, sobretudo ao nível da microcirculação: viscosidade plasmática, hematócrito, deformabilidade e agregação eritrocitárias.

A deformabilidade eritrocitária assume-se como um factor da maior importância para as propriedades reológicas do sangue e como o principal determinante da vida média globular.

O transporte de oxigénio entre os pulmões e os tecidos periféricos é, quase exclusivamente, assegurado pelos eritrocitos. Todavia, para captar o oxigénio intrapulmonar ou fornecê-lo aos tecidos periféricos, o eritrocito tem de atravessar uma densa rede capilar que, nalguns sectores, apresenta diâmetros manifestamente inferiores (3 a 5 μ) dos globulares (7 a 8 μ). A deformabilidade eritrocitária é, nestas circunstâncias, fundamental para que a oxigenação da hemoglobina (nos pulmões) e a cedência de oxigénio (aos tecidos) decorram com a máxima eficiência (Fig. 1). Não se pode ignorar, contudo, que as funções vitais descritas, decorrentes na microcirculação, dependem também da dinâmica circulatória e integridade vascular. A elevada viscosidade do sangue, observada com hematócrito normal e baixo gradiente de pressão, é atribuída primariamente à formação de rolhões globulares, sob dependência do fibrinogénio e globulinas plasmáticas; esses rolhões, que são uma ocorrência normal em condições que favorecem a estagnação do sangue, desagregam-se quando aumenta o gradiente da velocidade de perfusão. A coexistência de rolhões com proteínas plasmáticas anormais como sucede, p. ex., na macroglobulinemia e crioglobulinemia, acentua a viscosidade sanguínea e predispõe à oclusão dos microvasos.

SIGNIFICADO DA DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA

A variação da forma eritrocitária é observada não só ao nível da microcirculação mas em virtualmente todos os sectores do sistema cardiovascular, como resposta às forças exercidas pelo fluxo sanguíneo nos sectores arteriais e venosos. Em geral, a forma em disco bicôncavo transforma-se progressivamente numa elipsoide, com o eixo maior paralelo à direcção da corrente sanguínea (Fig. 2). A deformabilidade eritrocitária intensifica-se na passagem das arteríolas terminais para os capilares, onde os eritrocitos adquirem uma configuração em «para-quedas» ou «cogumelos»; após atravessarem os capilares, os eritrocitos readquirem a forma inicial, devido à elasticidade que caracteriza a membrana globular.

Por conseguinte, a deformabilidade eritrocitária indica a facilidade com

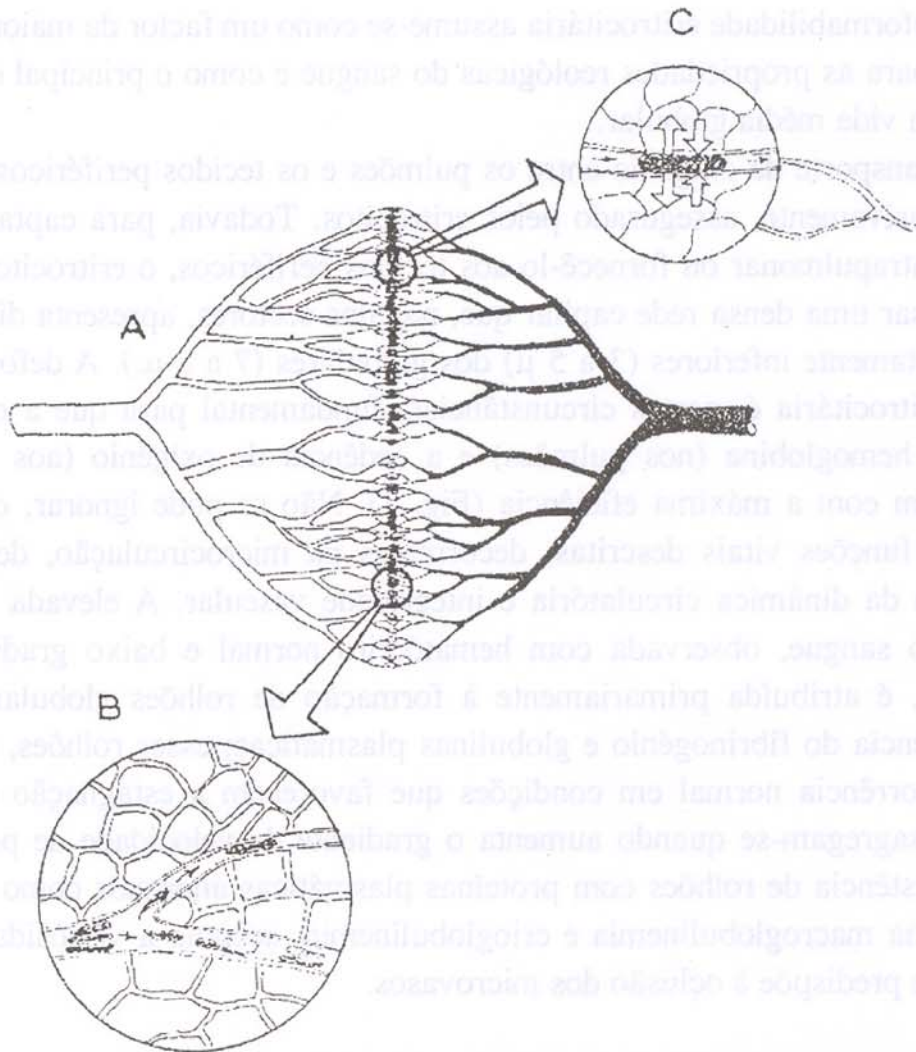


Fig. 1 – Representação esquemática de determinado sector circulatório (A), em que se observa uma rede de microvasos interposta entre as artérias e veias confluentes. A microcirculação, composta por arteríolas, capilares e vénulas, dispõe-se em circuitos, paralelos e em série, perfundidos pelo sangue. Neste trajecto, muito ramificado, os eritrócitos necessitam de se deformar ao máximo das suas possibilidades para poderem atravessar os sectores mais estreitos (B), particularmente os capilares, com diâmetros que variam entre 3 e 8 μ ; nos locais de bifurcação, os eritrócitos assumem conformações diversas, sobretudo em forma de gota. A deformação eritrocitária, além de possibilitar a travessia dos microvasos mais estreitos, favorece as trocas gasosas e de nutrientes entre os glóbulos e os tecidos perfundidos (C).

que os eritrócitos podem mudar de forma, em função das forças mecânicas incidentes, sobretudo na sua superfície exterior; a alteração de conformação globular é, em grande parte, condicionada pela forma como aquelas forças se distribuem na superfície dos eritrócitos. Por sua vez, a deformabilidade é



Fig. 2 – Imagem fotográfica «*in situ*» de microvasos humanos, em que é possível comprovar a deformabilidade eritrocitária. A seta indica uma bifurcação microvascular (oferta e com permissão do autor, Prof. Branemark).

também uma qualidade intrínseca ao eritrocito, determinada por três factores principais: propriedades viscoelásticas da membrana, viscosidade do conteúdo globular (rico em hemoglobina) e geometria eritrocitária (Quadro I). Da conjugação dessas propriedades resulta que a deformabilidade tenha lugar a valores normalmente constantes de volume (cerca de $92 \mu^3$) e área (cerca de $140 \mu^2$) globulares.

Geometria globular

Relativamente ao volume, o eritrocito dispõe de um excesso de área (cerca de $40 \mu^2$), o que explica a forma em disco bicôncavo (quando não se encontra sujeito a forças exteriores) e viabiliza a capacidade de deformação. Na presença daquelas forças e devido à membrana globular ser composta por materiais mais ou menos flexíveis, sobrevêm os estiramentos ou angulações dos eritrocitos. Todavia, o estiramento da membrana é viável apenas numa direcção desde que possa «encolher» noutra, deste modo mantendo constante a área superfici-

QUADRO I
FACTORES DETERMINANTES DA DEFORMABILIDADE ERITROCITARIA

- Flexibilidade da membrana eritrocitária
- Fluidez (viscosidade) do citoplasma eritrocitário
- Relação superfície/volume globulares

al; se o estiramento da membrana for induzido em todas as direcções, aumenta a rigidez e verifica-se uma eventual rotura. Por conseguinte, os eritrocitos são deformáveis enquanto a respectiva área se mantiver constante, sendo fragmentados ou lisados quando a área aumenta mais de 5 a 10%.

A deformação da membrana eritrocitária pode já ser observada com a aplicação de uma pressão de $-4\text{mmH}_2\text{O}$, em contraste com os valores de -20 a $-50\text{mmH}_2\text{O}$ necessários para deformar células em cultura de tecidos.

Quando a relação área/volume diminui, na sequência da hiper-hidratação globular de causa osmótica ou redução da área real, o eritrocito tende a perder a forma em discocito, tornando-se esférico; conseqüentemente, diminui a capacidade dos glóbulos atravessarem os microvasos mais estreitos (Fig. 3).

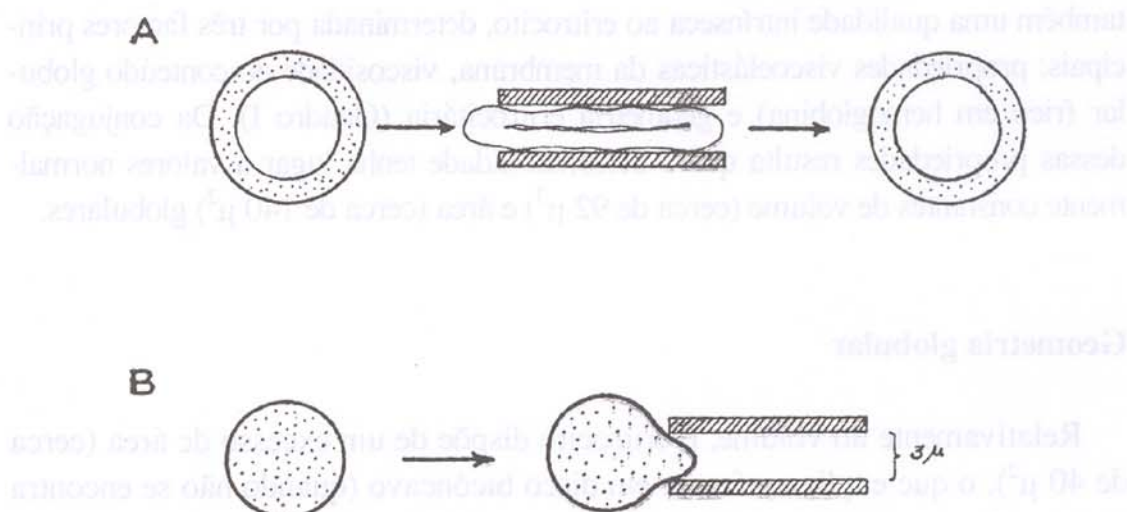


Fig. 3 – Representação da travessia dos sectores mais estreitos da microcirculação, com cerca de 3μ de diâmetro, por discocitos (A) e esferocitos (B). Um eritrocito normal (A) adapta-se relativamente bem às dimensões daqueles microvasos ou fendas, ao contrário dos elementos esferoides (B), cuja reduzida relação área/volume impede a deformação necessária à sua passagem.

A transformação dos discocitos em esferocitos nem sempre envolve alterações do volume globular; a formação de esferocitos induzidos por diversos agentes químicos corresponde, na realidade, a uma redução de área globular, subjacente a alterações de conformação na membrana, muito semelhantes às verificadas pela depleção de ATP intraglobular.

Propriedades viscoelásticas das membranas

As qualidades mecânicas da membrana globular são atribuídas às características bioquímicas dos seus componentes lipídicos e proteicos. A parte proteica que se relaciona com a deformabilidade eritrocitária é representada por uma estrutura diferenciada, constituída por moléculas de espectrina e actina que, sob a forma de uma malha, revestem a face interna da membrana globular. As variações da forma eritrocitária de origem exógena derivam em parte das propriedades mecânicas do componente lipídico e, na outra parte, das propriedades do citoesqueleto de espectrina-actina. Aparentemente, a membrana eritrocitária comporta-se como um sólido na resposta às forças mecânicas, evidenciando, pelas suas qualidades viscoelásticas, grande flexibilidade e, também, estiramento limitado; embora seja possível diminuir bastante o raio de curvatura globular, a membrana resiste a todas as forças que tendem a aumentar a sua área original. É devido a esta quase virtual inextensividade que os glóbulos vermelhos evidenciam um volume hemolítico crítico em solução hipotónica, além da qual sobrevivem a rotura brusca, subsequente ao aumento da pressão hidrostática interna.

Em termos biofísicos, poder-se-á dizer que visco-elasticidade da membrana possibilita um elevado grau de deformação, recuperável até determinado ponto de equilíbrio; logo que este é ultrapassado, a membrana assume características de material viscoplástico, em que a deformação se torna irreversível.

Entretanto, a deformabilidade intrínseca ao eritrocito pode ser modulada por factores endógenos, dependentes do metabolismo e do estado ou tipo de hemoglobina intraglobular.

As alterações do metabolismo eritrocitário incidentes no citoesqueleto de espectrina-actina são reguladas, sobretudo, pela concentração de ATP e cálcio intraglobulares. A diminuição do ATP limita a fosforilação da espectrina e,

consequentemente, a sua união à actina: por outro lado, induz a acumulação de cálcio o que, em conjunto, se reflecte na rigidez da rede da espectrina-actina e alterações irreversíveis de forma globular (equinocito). O 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que é o principal fosfato orgânico eritrocitário com acção marcada na afinidade da hemoglobina para o oxigénio, também parece intervir na fosforilação da espectrina, inibindo a desfosforilação e, portanto, favorecendo a deformabilidade globular.

A forma eritrocitária é ainda dependente da concentração de ATP, por outro mecanismo de acção. Assim, a renovação dos lípidos da membrana, à custa dos ácidos gordos livres em circulação, requer ATP entre outros factores. Quando diminuem os níveis daquele fosfato orgânico, baixa o transporte dos ácidos gordos livres, pelo que a superfície eritrocitária e, consequentemente a deformabilidade, também são reduzidas. Do mesmo modo, a perda do colesterol da membrana eritrocitária, embora independente da taxa de ATP intraglobular, provoca a diminuição da superfície eritrocitária, com formação de esferocitos.

Além do cálcio, também o transporte activo do sódio, potássio e magnésio é accionado pelo ATP; a níveis subnormais deste metabolismo sobrevem a hiper-hidratação globular, subjacente à acumulação de sódio e perda da forma discocitária.

A esferocitose por depleção de ATP é revertida pela regeneração daquele fosfato orgânico eritrocitário. A transformação do discocito em esferocito por diminuição do ATP, observada naturalmente em eritrocitos conservados nas condições habituais dos bancos de sangue, explicita a perda por fragmentação de parte de membrana globular (Fig. 4). Esta evolução assemelha-

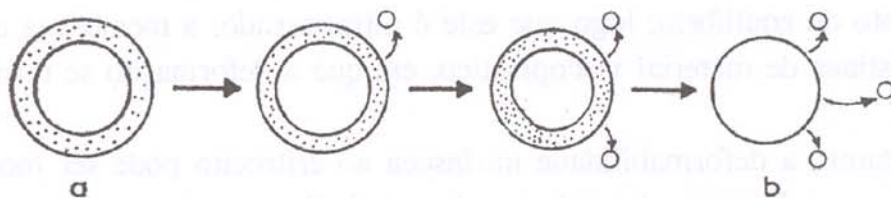


Fig. 4 – Variação esquemática da área, volume e forma dos eritrócitos normais, subsequente à fragmentação progressiva da membrana ao longo da vida média globular em circulação. A remoção sucessiva de fragmentos reduzidos da membrana conduz à transformação do discocito (a), bastante flexível, numa forma esferoide (b), indeformável, que acaba por ser facilmente hemolisada.

se bastante à privação dos componentes lipídicos verificada, *in vitro* e *in vivo*, nos glóbulos da esferocitose hereditária que, todavia, apresentam níveis de ATP comparáveis aos eritrocitos normais.

Por conseguinte, a participação do ATP na deformabilidade eritrocitária verificar-se-ia essencialmente de modo indirecto; assim, não seria a redução do ATP a provocar alterações na deformabilidade da membrana mas, em alternativa, estas resultariam de efeitos secundários à deplecção do ATP.

A hiperosmolaridade sanguínea e a acidemia subjacentes à isquemia regional seriam causas adicionais de maior rigidez eritrocitária, talvez relacionadas com a irregularidade da superfície globular, observada naquelas condições.

Viscosidade interna

A elevada fluidez interna do eritrocito é devida à hemoglobina que, existindo sob a forma de uma suspensão paracristalina de baixa viscosidade, não impõe restrições significativas à deformabilidade eritrocitária. Em contrapartida, se a hemoglobina existisse como uma solução verdadeira, exibiria valores de viscosidade cerca de 10 000 vezes superiores.

Essa característica explica que as causas que alteram a concentração de hemoglobina globular possam originar variações importantes da viscosidade e, conseqüentemente, da deformabilidade eritrocitárias. É o que sucede, p. ex., na desidratação globular, em que o aumento da concentração média de hemoglobina para valores próximos de 38 g/dL é acompanhado por marcada elevação da viscosidade interna. A influência do estado físico da hemoglobina na deformabilidade eritrocitária é ainda patenteada por algumas formas anormais, como a hemoglobina C e a hemoglobina S, que, ao predisporerem para a gelificação ou cristalização homogéneas do meio intraglobular, aumentam a rigidez dos eritrocitos e elevam a viscosidade interna e sanguínea. Eritrocitos naquelas condições estão obviamente em risco de fragmentação intravascular precoce, bloqueando ainda a circulação nos microvasos.

Concluindo, a deformabilidade eritrocitária depende das forças na generalidade incidentes na superfície exterior, e das qualidades intrínsecas do eritrocito, em parte relacionadas com a fluidez do meio interno (propriedades da hemoglobina) e, no restante, conseqüentes à acção de factores metabólicos (sobretudo do ATP a iões) nas propriedades da membrana.

INFLUÊNCIA NA VIDA MÉDIA ERITROCITÁRIA

A importância da deformabilidade para a vida média dos eritrocitos em circulação tem sido salientada em muitas anemias hemolíticas. Nestas situações existem alterações das propriedades físicas intrínsecas ao eritrocito que, reflectindo-se numa maior rigidez globular, justificam a hemólise precoce. É o que sucede, por exemplo, em enzimopatias eritrocitárias da via glicolítica, em que a remoção acelerada de glóbulos mais envelhecidos parece depender de valores baixos de ATP.

Em alternativa, a hemólise prematura pode ser devida à formação de corpos de Heinz, subjacentes a anormalidades da via das fosfopentoses eritrocitária, hemoglobinas instáveis ou síndromas talassémicos. Em qualquer dos casos, a presença de corpos de Heinz torna a membrana eritrocitária mais rígida; glóbulos com maior quantidade daqueles precipitados são rapidamente eliminados da circulação, sobretudo ao nível do baço. Quando os glóbulos contêm apenas um a dois corpos de Heinz estes são extraídos em conjunto com a parte da membrana a que se fixam, possibilitando ao que resta do eritrocito reentrar na circulação geral. Todavia, a distorção induzida nos glóbulos pela rigidez do sector intervencionado, condena-o à destruição precoce numa das passagens seguintes pelo baço.

A microcirculação esplénica é o sector corporal mais agressivo para os eritrocitos rígidos, devido às reduzidas dimensões dos canais que atravessam os cordões esplénicos, favoráveis à estagnação e correspondente desoxigenação do sangue circulante local. Nestas condições é de prever que, pela maior fixação do ATP à desoxiemoglobina (elevada nos sectores de estagnação e com baixa pressão de oxigénio) sobrevenha um aumento da rigidez eritrocitária. A diminuição do pH, que parece verificar-se no sangue intraesplénico, será um factor adicional favorável à diminuição da deformabilidade eritrocitária. A conjugação destes efeitos justifica que eritrocitos com menor capacidade de deformação sejam destruídos prematuramente ao nível do baço.

OBSERVAÇÃO E DETERMINAÇÃO DA DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA

A primeira observação conhecida da deformabilidade eritrocitária data do século XVII, quando Van Leeuwenhoek, com um simples microscópio, veri-

ficou que «alguns dos componentes do sangue se tornavam duas vezes mais compridos que largos e as suas extremidades se afilavam».

Aquele investigador notou também que «quando estava doente os glóbulos do seu sangue tornavam-se duros e rígidos, mas voltavam a ficar brandos e flexíveis quando se curava». Estava estabelecida, com notável perspicácia, a primeira relação entre um estado patológico e a deformabilidade eritrocitária. Todavia, foi preciso esperar pelo século XX para que tão sobeja prova de intuição científica fosse retomada.

Em 1922, Krogh apresentou as primeiras imagens fotográficas sobre a deformação dos eritrocitos que atravessavam capilares sanguíneos. Na sequência, foram descritas as diferentes formas que os eritrocitos assumiam na amostra sanguínea, por ultramicroscopia *in vitro* e observações de microscopia directa de alta resolução com câmaras implantadas *in situ*. Com este último processo é possível observar durante meses o sistema microvascular, através de uma câmara óptica implantada directamente numa prega cutânea do braço. Manobras adequadas possibilitam o estudo das relações entre os diferentes componentes celulares do sangue e o endotélio da microcirculação sob várias condições de fluxo, em oclusão controlada e após recirculação ou formação de neovasos.

A valores normais de fluxo sanguíneo (0,5 – 1 mm/seg), os eritrocitos atravessam facilmente os capilares com 3 a 5 μ de diâmetro, conservando a forma básica de discocito, mesmo nas passagens mais estreitas: ao nível das bifurcações, os eritrocitos assumem conformação variada, por ex., em acento circunflexo, ângulos ou gotas (Fig. 2). Nas vénulas, sobretudo em condições de fluxo mais lento, os eritrocitos tendem a acumular-se em rolhões e, quando aumenta a resistência à drenagem vascular, aderem ao endotélio por uma pequena porção (Fig. 5). Os leucocitos e plaquetas, muito mais rígidos, constituem obstáculos naturais ao trânsito eritrocitário na microcirculação.

Em condições normais, os eritrocitos deformam-se o suficiente para passar entre os leucocitos e as paredes de microvasos; todavia, se houver redução da pressão de perfusão, alterações nas paredes vasculares ou os leucocitos forem anormalmente rígidos, podem sobrevir oclusões temporárias ou permanentes da circulação local; os leucocitos, por vezes aderindo ao endotélio vascular, reduzem consideravelmente o fluxo e distribuição dos eritrocitos, com implicações teciduais a jusante (Fig. 6).

Após duas a três horas de isquemia controlada observam-se rolhões eritro-

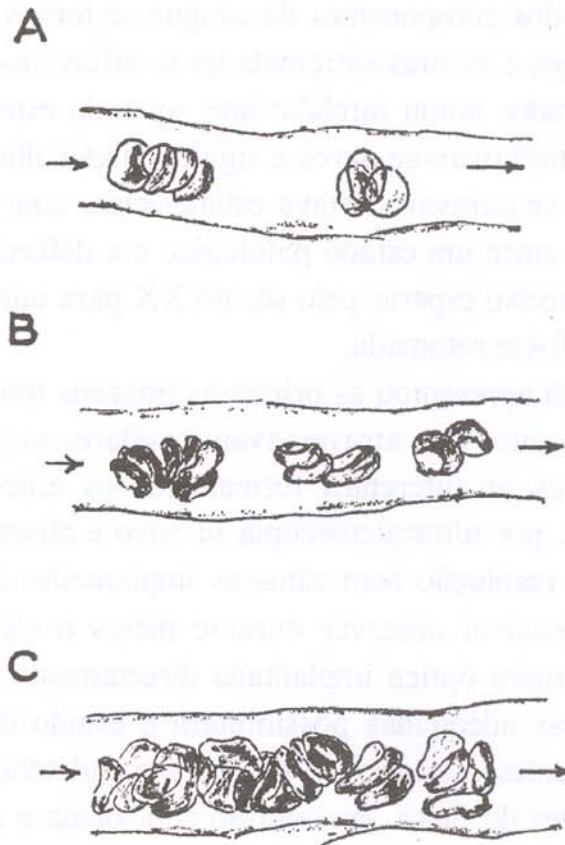


Fig. 5 – Variação do hematócrito venular no período de alguns segundos. Note-se que reduzido número de eritrócitos que perfunde os vasos em dado momento (A) pode aumentar bruscamente (B) até formar rolhões (C), como sucede em condições especiais e fluxo sanguíneo lento.

citários e agregados de plaquetas, sem que o endotélio seja alterado; devido à sua deformabilidade, alguns eritrócitos conseguem passar através das zonas ocluídas pelos agregados ou trombos plaquetários. Com a recirculação assiste-se também à normalização da estabilidade e fluidez do sangue nos microvasos anteriormente obstruídos.

A determinação da deformabilidade eritrocitária pode ser efectuada por métodos indirectos e directos.

Nos métodos indirectos destacam-se a viscosimetria e a centrifugação a baixa velocidade. Nos métodos directos incluem-se a elastometria (ou sucção por micropipetas), a filtração e a difractometria.

A viscosimetria avalia a viscosidade sanguínea, que é determinada, entre outros factores, pela deformabilidade eritrocitária (Quadro II). Desde que se

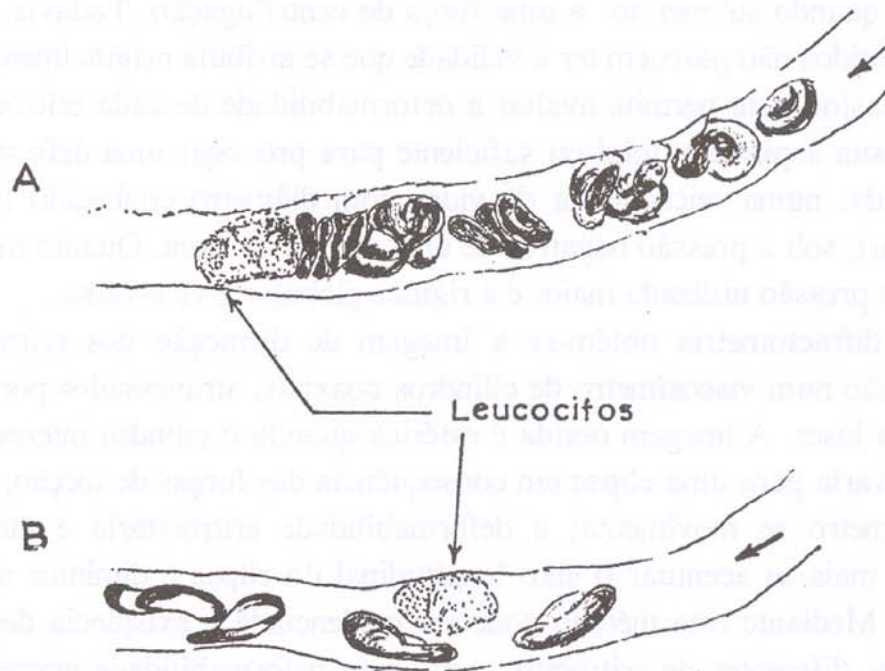


Fig. 6 – Representação da perfusão de dois microvasos; em (A) a circulação dos eritrócitos é bloqueada por um leucócito, originando rolhões a montante; em (B) verifica-se que os eritrócitos, ao deformarem-se, conseguem ultrapassar o obstáculo constituído por um leucócito.

QUADRO II

PRINCIPAIS FACTORES DETERMINANTES DA VISCOSIDADE SANGUÍNEA

- Hematócrito
- Viscosidade plasmática
- Agregação eritrocitária
- Deformabilidade eritrocitária

eliminam ou mantêm constantes esses factores (hematócrito, viscosidade plasmática e agregação eritrocitária) o valor obtido para a viscosidade corresponde, ainda que sem grande precisão, à deformabilidade globular; quando esta diminui, a viscosidade sanguínea total aumenta.

O método de centrifugação lenta (200 a 400 g), baseia-se na relação que existe entre a deformabilidade dos glóbulos e a sua capacidade de se empi-

lharem quando submetidos a uma força de centrifugação. Todavia, os resultados obtidos não parecem ter a validade que se atribuía originalmente.

A elastometria permite avaliar a deformabilidade de cada eritrocito, através da sua aspiração, total ou suficiente para provocar uma deformação padronizada, numa micropipeta de vidro com diâmetro conhecido (em geral, com 3 μ), sob a pressão negativa de uma coluna de água. Quanto mais elevada for a pressão utilizada maior é a rigidez globular e vice-versa.

Na difractometria obtém-se a imagem de difracção dos eritrocitos em suspensão num viscosímetro de cilindros coaxiais, atravessados por um feixe de raios laser. A imagem obtida é esférica quando o cilindro interno está parado e varia para uma elipse em consequência das forças de torção, quando o viscosímetro se movimenta; a deformabilidade eritrocitária é tanto maior quanto mais se acentuar o eixo longitudinal do elipse e diminuir o seu eixo menor. Mediante este método pode ser evidenciada a existência de duas populações diferentes de eritrocitos, uma com deformabilidade normal e outra com deformabilidade diminuída; nestas condições observa-se a sobreposição de uma imagem esférica com outra elíptica.

Finalmente, o método de filtração globular é o processo mais simples e também o mais demonstrativo, já que se fazem passar os eritrocitos através de filtros com poros de diâmetros equivalentes (5 μ) aos dos capilares mais estreitos. A técnica tem duas variantes, consoante se pretende medir o débito do sangue ou a pressão requerida para a filtração. No primeiro caso, é medido o volume de sangue que atravessa o filtro num período de tempo e valores de pressão conhecidos; quanto maior for o volume do sangue filtrado mais elevada será a deformabilidade globular. No segundo caso, é medida a pressão necessária para fazer passar através do filtro, a débito constante e num dado intervalo de tempo, um dado volume de sangue; os valores mais baixos da pressão explicitam uma maior deformabilidade eritrocitária.

Actualmente, é muito utilizada a técnica de Reid et al. (Fig. 7), que mede o tempo de filtração de 1 ml de sangue através de filtros de policarbonato com poros de 5 μ de diâmetro, sob pressão negativa de 20 cm de água. Quanto mais se prolongar o tempo de filtração menor será a deformabilidade globular (Fig. 8). Devido à sua elevada reprodutibilidade e simplicidade é, sem dúvida, a técnica mais aplicada actualmente em estudos clínico-laboratoriais. Como inconveniente salienta-se a interferência produzida por outros factores do sangue no índice de filtração. Entre esses factores, apenas

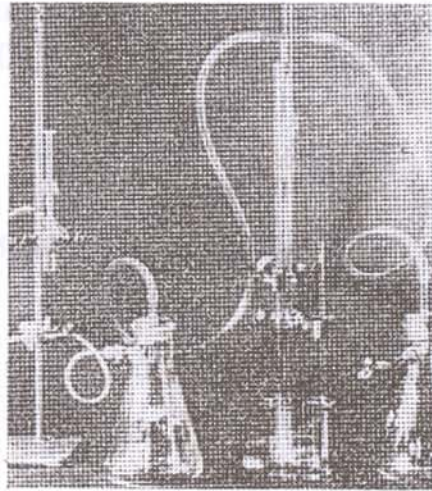


Fig. 7 – Imagem fotográfica do equipamento originalmente utilizado por Reid e col. para os estudos de filtração eritrocitária através de filtros Nucleopore, e que se assemelha ao utilizado no nosso Laboratório (Agradecimento à Hoechst Portuguesa).

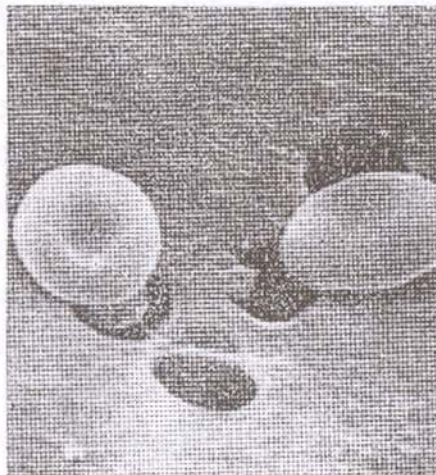


Fig. 8 – Imagem fotográfica, por ultramicroscopia de arrastamento, evidenciando dois eritrocitos com cerca de 8μ de diâmetro sobre um filtro de policarbonato com diversos poros de 5μ . A relativa rigidez dos eritrocitos observados tende a limitar a sua passagem através dos poros, com diâmetro inferior aos globulares (Agradecimento à Hoechst Portuguesa).

três revelam influência significativa no tempo de filtração do sangue total: concentração do fibrinogénio, número de leucocitos polinucleares e taxa de colesterol sérico. Poderá considerar-se que a filtração depende essencialmente da deformabilidade eritrocitária e, em menor grau, dos factores referidos;

estes podem ser anulados, com facilidade, se forem utilizados eritrocitos lavados e em suspensão (para hematócritos de 1 a 10% em plasma ou tampão fisiológico).

IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DA DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA

Acção fisiológica

A deformabilidade desempenha uma acção fisiológica importante em duas fases da vida eritrocitária: na migração dos reticulocitos da medula para a circulação sanguínea periférica e durante as passagens sucessivas dos glóbulos maduros pela microcirculação esplénica.

A medula óssea pode ser entendida, estruturalmente, como um tecido composto por dois grandes compartimentos: o extravascular, constituído pelo local de formação e maturação das células sanguíneas, e o intravascular, em que prevalecem os seios venosos, potenciais recipientes dos corpúsculos sanguíneos que atingem plena maturidade. A separação entre ambos os compartimentos é basicamente constituída por uma camada endotelial, monocelular, que reveste os seios venosos e por onde passam os elementos sanguíneos da medula para a circulação. Todavia, a entrada destes corpúsculos em circulação é caracterizada por grande selectividade: apenas as células maduras atravessam a interface endotelial, ficando as imaturas retidas no compartimento extravascular. Ao contrário do que se admitia anteriormente, não há poros pré-formados que possibilitem a livre passagem das células sanguíneas nem estas atravessam os espaços intercelulares, pois que a parede dos seios mieloides é contínua; observações recentes demonstram que a migração celular tem lugar através dos corpos celulares da camada endotelial. Nesta passagem transcelular, o corpúsculo sanguíneo penetra nas células endoteliais através de um poro que se forma no citoplasma e que se fecha logo que a célula sanguínea entra na circulação. Aparentemente, a diapedese das células sanguíneas para o compartimento vascular é regulada, em parte, pelo aumento da deformabilidade celular, logo que se estabelece a comunicação entre ambos os compartimentos. Simultaneamente, ocorrem alterações na distribui-

ção das cargas eléctricas superficiais das células endoteliais e do sangue; a ausência de sialo-glicoproteínas parece ser um requisito para a destabilização da membrana endotelial, necessária para a passagem transcelular dos corpúsculos sanguíneos.

No que se refere às células eritroides, foi demonstrado que a deformabilidade que caracteriza o eritrocito maduro circulante é uma qualidade adquirida lentamente, durante as diferentes etapas de maturação normoblástica intramedular; a expulsão do núcleo dos normoblastos ortocromáticos ocorre em associação com a diapedese dos reticulocitos para a circulação medular, decorrendo esta fase de maturação durante 24 h a 48 h, indispensáveis para a célula poder franquear os obstáculos que a separam do espaço vascular.

Após ultrapassarem a barreira endotelial, que impede a entrada em circulação dos precursores eritroides menos deformáveis ou defeituosos, os eritrocitos são submetidos a constantes forças deformantes, particularmente intensas na microcirculação esplénica. Enquanto se mantiverem as condições que lhe asseguram a capacidade de deformação, os eritrocitos desempenham as suas funções durante um período médio de 120 dias em circulação; logo que essas condições sejam anuladas ou coexistam factores circulantes ou globulares anormais, sobrevem a sequestração eritrocitária pelo sistema retículo-endotelial, particularmente do baço. De facto, a passagem dos eritrocitos pela circulação esplénica, onde são filtrados cerca de 2L de sangue por minuto no adulto normal, constitui um risco constante de modificações estruturais ou destruição globular.

Observações histológicas e ultramicroscópicas do baço de humanos e animais revelaram particularidades anatómicas que atribuem àquele órgão características próprias de um filtro muito eficiente. Essa filtração tem lugar essencialmente na zona marginal e cordões contíguos, que os eritrocitos são forçados a atravessar, passando por fendas interendoteliais muito estreitas (cerca de 0,5-1,0 μ de diâmetro); também existem restrições ao fluxo eritrocitário nos vasos arteriais, cujo endotélto, devido à sua espessura, pode ocluir o lumen vascular. A situação é agravada por eventuais contracções ligeiras dos músculos da parede ou edema das células endoteliais que, ao ocluírem rapidamente os vasos, deformam em extremo os corpúsculos sanguíneos, de modo comparável a um teste de fragilidade mecânica. Glóbulos anormais, p. ex., esferocitos ou drepanocitos e, mesmo, eritrocitos envelhecidos, podem não resistir àquele teste mecânico, sendo destruídos. Além dos casos anteriores,

também os microvasos da zona marginal e cordões, pela sua tortuosidade e irregularidade, ampliam o efeito do teste da fragilidade mecânica aos eritrocitos que os atravessam; a presença de macrófagos e plasmócitos naquelas redes vasculares, ao limitar a permeabilidade do lúmen, impõe obstáculos adicionais à circulação dos eritrocitos, facilitando a sua estase, por vezes prolongada. Razões diversas justificam a elevação do hematócrito intraesplénico que, ao acentuar a viscosidade sanguínea, contribui para a diminuição do fluxo de sangue local. A estase resultante sujeita os eritrocitos a riscos suplementares, devido à diminuição da capacidade de transporte e de dissociação do oxigénio transportado. Alguns tipos anormais de eritrocitos podem não resistir à hipoxia subsequente, como sucede com os drepanócitos, cujo aumento de rigidez e configurações típicas os torna mais susceptíveis à rápida destruição pelo baço. A diminuição do nível da glicose disponível, a par do aumento da sua utilização anaeróbia, eleva a formação do lactato, metabolitos relacionados e a concentração hidrogeniónica. A baixa de pH, ao facilitar a dissociação da oxiemoglobina, acentua também a diminuição da tensão de oxigénio local; estas alterações fisiológicas, próprias da circulação esplénica, repercutem-se nos eritrocitos, induzindo a transformação dos discócitos em esferócitos, muito mais sensíveis às limitações mecânicas da circulação esplénica.

Os eritrocitos com deformabilidade normal atravessam todos os obstáculos da circulação esplénica. Quando a deformabilidade diminui, devido a alterações da membrana, do estado citoplásmico ou por redução na relação área/volume, o trajecto intraesplénico torna-se difícil, conduzindo à sequestração e posterior destruição dos glóbulos vermelhos.

O estado eritrocitário é, sem dúvida, o principal factor determinante da sua destruição. Eritrocitos imunologicamente não competentes são rapidamente eliminados da circulação pelos macrófagos, sobretudo esplénicos. Mesmo na ausência de anticorpos específicos, basta a presença de proteínas imunitárias para induzir a aderência globular e subsequente fagocitose.

Em determinadas situações comuns, p. ex., hipertrofia ou congestão crónica passiva, a destruição celular pelo baço hiperactivado pode ser extensiva aos eritrocitos normais.

O percurso dos eritrocitos dos cordões para os seios vasculares do baço é uma etapa limitativa, em que são removidas todas as inclusões que os glóbulos possam conter, em conjunto com parte da sua membrana. Os eritrocitos

amadurecidos sujeitos a esta intervenção perdem a forma discocitária, assemelhando-se a esferocitos, com as consequências inevitáveis numa das suas passagens seguintes pela rede vascular esplênica.

Alterações patológicas

Foi já referido que a deformabilidade eritrocitária pode ser um dos principais determinantes da vida média eritrocitária, assumindo grande importância em diferentes anemias hematólicas e demais patologia globular. Adicionalmente, a deformabilidade eritrocitária contribui para a redução da viscosidade sanguínea na macrocirculação, influenciando ainda a microcirculação.

As interrelações existentes entre a deformabilidade eritrocitária, viscosidade do sangue e hematócrito, muito complexas, vêm dando relevo à noção de hematócrito óptimo. Na realidade, doentes com menor deformabilidade eritrocitária e hiperviscosidade sanguínea beneficiam de hematócritos subnormais; é o que sucede, p. ex., em algumas hemoglobinopatias, em que, devido àquelas adaptações, é incrementado ao máximo o transporte e cedência de oxigénio para os tecidos. Em contrapartida, se naquelas situações for aumentado o hematócrito, quer por transfusão ou estimulação da eritropoiese, a hiperviscosidade sanguínea resultante dificulta o fluxo e, conseqüentemente, diminui a oxigenação periférica.

Quer pelas suas implicações na vida média eritrocitária, quer pela influência que exerce na reologia do sangue, a deformabilidade eritrocitária reveste-se de grande importância em patologia humana, tanto ao nível dos grandes vasos como, sobretudo, na microcirculação. É aqui que os eritrocitos são expostos às mais variadas influências ambientais e sujeitos a riscos que podem restringir a sua capacidade de deformação.

Acentuadas anomalias da filtrabilidade eritrocitária vêm sendo registadas em numerosos grupos de doenças, coexistentes ou não a isquemia tecidual. Paralelamente, o grau de deformabilidade eritrocitária tem sido relacionado com o prognóstico de determinadas doenças e diversas formas terapêuticas de efeito positivo.

Os estados patológicos com reduzida deformabilidade eritrocitária podem ser englobados em dois grupos, um constituído por situações hematológicas

em que são reconhecidas algumas alterações das propriedades físicas dos eritrócitos, o outro, mais genérico, representado pelas situações não-hematológicas que se associam a hipoxia potencial e em que a causa da rigidez eritrocitária é ainda incerta (Quadro III).

QUADRO III

ALGUMAS SITUAÇÕES PATOLÓGICAS EM QUE SE OBSERVA REDUÇÃO DA DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA

Situações hematológicas

- Alteração da forma eritrocitária (p. ex., esferocitose, macrocitose)
- Alteração da membrana eritrocitária (p. ex., idade, anticorpos, corpos de Heinz)
- Alteração do conteúdo eritrocitário (p. ex., hemoglobinopatias, talassemias, enzimopatias, parasitas)

Situações não-hematológicas

- Agudas (p. ex., acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, pós-cirúrgicas)
- Crônicas (p. ex., vasculopatia arterial periférica, diabetes mellitus, anticoncepcionais orais, tabagismo, insuficiência coronária crônica)

Doenças hematológicas

Neste grupo, a redução da deformabilidade eritrocitária pode ser atribuída às alterações na forma (p. ex., esferocitose, macrocitose), membrana (p. ex., idade globular, anticorpos, corpos de Heinz) ou conteúdo (p. ex., hemoglobinas anormais, enzimopatias, parasitas).

Na generalidade, aquelas alterações globulares evoluem sob a forma de uma anemia hemolítica, em que o encurtamento da vida média eritrocitária resultaria de uma maior rigidez globular. Todavia, são ainda pouco conhecidas as alterações estruturais e bioquímicas sub-jacentes à redução da deformabilidade eritrocitária naquelas condições patológicas.

No caso da esferocitose hereditária, a redução da deformabilidade parece ser determinada por uma sub-população de 10 a 30% de glóbulos indeformáveis, sendo a maior parte de eritrócitos constituída por discócitos com propriedades osmóticas e de membrana quase normais. A rigidez daquela subpopulação globular, em parte dependente da maior viscosidade interna e

acentuada nas condições de acidemia existentes no baço, favoreceria a sua sequestração e posterior hemólise intra-esplénica. Para o efeito, concorreriam ainda as alterações verificadas nas propriedades intrínsecas da membrana, subsequentes anomalias estruturais e, sobretudo, à redução da área globular. A importância da diminuição da superfície eritrocitária no encurtamento da vida média globular foi evidenciada através de transfusões de eritrocitos de doentes com esferocitose hereditária para doentes com icterícia obstrutiva; nestas condições, a vida média, prolongava-se em consequência de uma maior incorporação de lípidos na membrana globular. Da mesma forma, a percentagem de esferocitos em circulação tende a aumentar após a esplenectomia, que reduz a destruição precoce dos glóbulos afectados.

Parte dos eritrocitos existentes na anemia hemolítica auto-imune revelam também características comuns aos esferocitos, tendo a sub-população restante características morfológicas normais. A conformação em estomatocito resultaria da remoção de parte da membrana globular, por fagocitose das fracções a que se fixam os anticorpos pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial. A redução da deformabilidade eritrocitária observada nesta condição dependeria essencialmente da diminuição da superfície da membrana, não tendo sido registadas anomalias na viscosidade interna globular.

A presença das hemoglobinas anormais no interior dos eritrocitos é caracterizada por três tipos de modificações: agregação da molécula de hemoglobina (p. ex., Hb S), estado paracristalino da hemoglobina (p. ex., HbC) e precipitação da hemoglobina (p. ex., Hbs instáveis). Em qualquer dos casos a diminuição da vida média globular parece ser provocada por alterações da viscosidade interna e das propriedades da membrana, aqui subsequentes às interacções com as moléculas das hemoglobinas anormais.

Na drepanocitose (Hb SS), a hiperviscosidade, nítida na forma oxigenada, é acentuada pela desoxigenação e polimerização intraglobular da hemoglobina; em ambos os estados, mas sobretudo nos glóbulos desoxigenados, observa-se marcada diminuição da filtrabilidade eritrocitária. Por difractometria é possível identificar duas sub-populações eritrocitárias, uma constituída por drepanocitos irreversíveis e outra por discocitos, ambas revelando menor flexibilidade da membrana: a rigidez das formas drepanocitárias resultaria, em parte, de alterações das propriedades intrínsecas da membrana.

A reduzida deformabilidade eritrocitária observada na hemoglobinopatia C dependeria da elevada concentração média de hemoglobina globular e

consequente hiperviscosidade interna, associada a alterações das propriedades intrínsecas da membrana.

Por sua vez, a precipitação da hemoglobina sob a forma de corpos de Heinz, quer seja espontânea ou induzida por agentes oxidantes, como sucede nas cerca de 40 variantes reconhecidas de hemoglobinas instáveis, é outra das causas de menor deformabilidade eritrocitária. Enquanto os eritrocitos com numerosos agregados de corpos de Heinz são rapidamente sequestrados e removidos da circulação pelo baço, a presença de precipitados isolados implica na redução da superfície eritrocitária pelos diversos sectores do sistema retículo-endotelial. Neste caso, a transformação dos discocitos em formas esferocitárias explica a limitação da deformabilidade eritrocitária, também verificada por idêntico mecanismo nas talassemias e na deficiência da desidrogenase da glicose 6-fosfato eritrocitária.

A redução da deformabilidade eritrocitária tem sido descrita em diversos outros tipos de anemias hemolíticas, p. ex., dependentes de anomalias do transporte iónico, alterações da estrutura lipoproteica da membrana, hipersensibilidade térmica e enzimopatias congénitas dos glóbulos vermelhos. Na generalidade dos casos, a redução da deformabilidade globular parece ser a causa principal da sequestração precoce pelo baço.

Doenças não-hematológicas

As alterações da deformabilidade eritrocitária observadas no decurso das anemias hemolíticas acabam por se saldar sempre em prejuízo dos glóbulos vermelhos, mais cedo ou mais tarde eliminados da circulação pelos mecanismos descritos.

Em contrapartida, outros fenómenos com repercussões no comportamento reológico global do sangue e que, como denominador comum, evidenciam modificações da deformabilidade eritrocitária, acompanham-se de perturbações diferentes, sobretudo lesivas da integridade de determinados órgãos. De facto, em órgãos (que não sejam o baço), de vascularização mais «fechada» e que privilegie essencialmente a oxigenação tecidual, são de prever substanciais alterações nas condições locais de perfusão, provocadas pela redução da deformabilidade eritrocitária. Por sua vez, qualquer tipo de constrição ou estenose arterial tende a reduzir a irrigação a juzante, com perturbações

graves da microcirculação, a menos que a perfusão seja desviada por ramos colaterais. Em alternativa, aquela redução, na dependência do controlo vasomotor arterial pode ser compensada por vasodilatação pós-estenótica, enquanto o sistema auto-regulador funcionar; nestas condições, assiste-se à normalização do fluxo sanguíneo e é assegurada a fluidez elevada do sangue. Todavia, como a maior parte da reserva vasodilatadora da rede vascular já está envolvida na satisfação das necessidades teciduais, qualquer solicitação suplementar poderá conduzir a total exaustão vasomotora; em consequência, a rede vascular passa a comportar-se como um sistema de tubos rígidos, em que o fluxo se forma dependente do produto da fluidez sanguínea pela pressão de perfusão. É de prever que as alterações da fluidez do sangue possam, neste caso, limitar as funções respiratórias e circulatórias, afectando a oxigenação tecidual independentemente da pressão no momento (Quadro IV).

QUADRO IV

CAUSAS PRINCIPAIS DA HIPERVISCOSIDADE SANGUÍNEA

Causas celulares

- Aumento do número de eritrócitos (policitemia) ou leucócitos (leucemia)
- Aumento da agregação eritrocitária
 - a) por elevação do fibrinogénio
 - b) por aumento das globulinas (em número ou peso molecular)
- Diminuição da deformidade eritrocitária (p. ex., na drepanocitose, esferocitose, hemoglobopatias, diabetes)

Causas plasmáticas

- Mieloma múltiplo
 - Macroglobulinemia de Waldenström
 - Elevação de proteínas normais em situações agudas ou crónicas (p. ex., diabetes, infecções, neoplasias, «stress», ansiedade)
-

Grande parte do desenvolvimento mais recente da reologia sanguínea tem sido motivado pela necessidade de elucidar o mecanismo de diversas anomalias circulatórias no homem, particularmente no âmbito das doenças cardiovasculares e trombóticas. A par de alterações das condições e propriedades do fluxo sanguíneo, as diversas doenças vasculares associam-se a marcada limitação da deformação eritrocitária, de causa ainda desconhecida ou pouco

clarificada e provavelmente multifactorial. Todavia, o significado hemodinâmico daquelas alterações continuará obscuro enquanto não forem conhecidas as condições reais do fluxo sanguíneo para cada caso.

No grupo de doenças não-hematológicas, subdivididas em situações agudas e crônicas (Quadro III), a hipoxia tecidual desempenha uma acção eventualmente importante. Em qualquer dos casos, o mecanismo que induz a redução da deformabilidade eritrocitária poderá ser diferente para as doenças de manifestação aguda ou crónica. Observações várias sugerem que o aumento da rigidez eritrocitária, após intervenção cirúrgica ou enfarte de miocárdio, é mediada essencialmente pelo plasma. Pelo contrário, nas situações crônicas em que a deformabilidade eritrocitária permanece diminuída durante longos períodos, poderá admitir-se uma causa intrínseca à membrana globular.

As isquemias cerebral e do miocárdio são dois exemplos comuns de situações agudas que, a par da hiperviscosidade sanguínea, evoluem com menor deformabilidade eritrocitária. Nestas condições patológicas põe-se a hipótese de que a isquemia inicial seja o principal indutor da rigidez eritrocitária, através das anomalias metabólicas desenvolvidas em hipoxia; por sua vez, a redução da deformabilidade eritrocitária, ao limitar o fluxo sanguíneo para os sectores marginais dos tecidos hipoperfundidos, acabaria por acentuar a área isquémica. O factor determinante da evolução final para a necrose/morte ou recuperação é uma questão ainda sem resposta conclusiva.

Em todos os casos de isquemia cerebral são identificadas variações estruturais e fisiológicas da microcirculação. Por conseguinte, os factores envolvidos na microcirculação revestem-se de grande importância, em virtude de conduzirem a eventual agravamento ou alargamento de lesão. É nesta perspectiva que terá de ser analisada a diminuição da deformabilidade eritrocitária e, subsequentemente, a elevação da viscosidade aguda e crónica. Em doentes com extensa aterosclerose vascular cerebral, o tempo de filtração eritrocitária aumenta com a idade, enquanto na isquemia cerebral aguda, a diminuição da deformabilidade eritrocitária (mais marcada nos homens que nas mulheres) tende a acentuar-se nos doentes com prognóstico mais reservado. Do mesmo modo, a rigidez eritrocitária correlaciona-se com o número de lesões vasculares e factores de risco acumulados (p. ex., hipertensão, obesidade, diabetes, dislipidemia, tabagismo, hiperuricemia), sendo aparentemente influenciada

clarificada e provavelmente multifactorial. Todavia, o significado hemodinâmico daquelas alterações continuará obscuro enquanto não forem conhecidas as condições reais do fluxo sanguíneo para cada caso.

No grupo de doenças não-hematológicas, subdivididas em situações agudas e crónicas (Quadro III), a hipoxia tecidual desempenha uma acção eventualmente importante. Em qualquer dos casos, o mecanismo que induz a redução da deformabilidade eritrocitária poderá ser diferente para as doenças de manifestação aguda ou crónica. Observações várias sugerem que o aumento da rigidez eritrocitária, após intervenção cirúrgica ou enfarte de miocárdio, é mediada essencialmente pelo plasma. Pelo contrário, nas situações crónicas em que a deformabilidade eritrocitária permanece diminuída durante longos períodos, poderá admitir-se uma causa intrínseca à membrana globular.

As isquemias cerebral e do miocárdio são dois exemplos comuns de situações agudas que, a par da hiperviscosidade sanguínea, evoluem com menor deformabilidade eritrocitária. Nestas condições patológicas põe-se a hipótese de que a isquemia inicial seja o principal indutor da rigidez eritrocitária, através das anomalias metabólicas desenvolvidas em hipoxia; por sua vez, a redução da deformabilidade eritrocitária, ao limitar o fluxo sanguíneo para os sectores marginais dos tecidos hipoperfundidos, acabaria por acentuar a área isquémica. O factor determinante da evolução final para a necrose/morte ou recuperação é uma questão ainda sem resposta conclusiva.

Em todos os casos de isquemia cerebral são identificadas variações estruturais e fisiológicas da microcirculação. Por conseguinte, os factores envolvidos na microcirculação revestem-se de grande importância, em virtude de conduzirem a eventual agravamento ou alargamento de lesão. É nesta perspectiva que terá de ser analisada a diminuição da deformabilidade eritrocitária e, subsequentemente, a elevação da viscosidade aguda e crónica. Em doentes com extensa aterosclerose vascular cerebral, o tempo de filtração eritrocitária aumenta com a idade, enquanto na isquemia cerebral aguda, a diminuição da deformabilidade eritrocitária (mais marcada nos homens que nas mulheres) tende a acentuar-se nos doentes com prognóstico mais reservado. Do mesmo modo, a rigidez eritrocitária correlaciona-se com o número de lesões vasculares e factores de risco acumulados (p. ex., hipertensão, obesidade, diabetes, dislipidemia, tabagismo, hiperuricemia), sendo aparentemente influenciada

pela extensão das lesões das paredes vasculares, sobretudo do endotélio. Nestas situações, admite-se que a lesão das células do endotélio vascular, agravadas pela isquemia cerebral, diminuem a deformabilidade eritrocitária, o que, por sua vez, acentua as perturbações da microcirculação e sintomatologia consequente. É ainda considerada a possível participação de um factor plasmático de natureza desconhecida que, actuando na membrana eritrocitária, acentua a rigidez globular.

A influência da deformabilidade eritrocitária nas condições da perfusão cerebral não parece oferecer dúvidas, já que indivíduos com maior rigidez globular revelam diminuição nítida da perfusão sanguínea nos diversos sectores cerebrais analisados. A presença de agregados plaquetários parece contribuir substancialmente para as anomalias circulatórias intermitentes verificadas nos capilares e pequenos vasos, nas afecções cérebro-vasculares. Essas alterações, baseadas no aumento súbito e dramático da resistência ao fluxo e da hiperviscosidade sanguínea em capilares com raio inferior a 2-10 μ , pode já ser evidenciada em vasos com 20 ou mais micra, quando coexistem agregados plaquetários.

No enfarte agudo de miocárdio observam-se variações súbitas da deformabilidade eritrocitária, que atinge os seus valores mínimos 10 a 20 horas após os primeiros sintomas da crise. Estes valores revelam grande valor prognóstico, e vêm sendo considerados como dos melhores índices de evolução da doença. Curiosamente, o aumento súbito da rigidez eritrocitária pode ocorrer também nas 24 horas seguintes a muitos tipos de intervenção cirúrgica. Em qualquer destas condições, a rigidez eritrocitária parece ser induzida por factores presentes no plasma, talvez provenientes do tecido isquemiado, a que se associa um aumento de viscosidade do sangue.

Entretanto, a elevação da viscosidade sanguínea observada em doentes com oclusão coronária grave é, em grande parte, atribuída a uma maior rigidez eritrocitária. Embora tenha sido documentada uma correlação entre o aumento da viscosidade sanguínea e a extensão das lesões coronárias, talvez parcialmente devidas a limitação produzida pela hiperviscosidade sanguínea na oxigenação do subendocárdio do ventrículo esquerdo – o qual é o sector mais susceptível à isquemia e necrose – a evolução clínica do enfarte de miocárdio não parece ser determinada pela variação da viscosidade do sangue.

No grupo das patologias crónicas destacam-se as arteriopatias periféricas e a diabetes. Enquanto as doenças vasculares evoluem com aumento da vis-

cosidade sanguínea sistémica, a diabetes é, neste aspecto, uma situação heterogénea, em que tanto se pode observar hiperviscosidade como viscosidade subnormal do sangue.

A exacerbação da isquemia digital observada no síndrome de Raynaud pode ser justificada pelo aumento local da viscosidade sanguínea, subsequente ao retardamento do fluxo sanguíneo local por vasoconstricção. O aumento do fibrinogénio plasmático e da rigidez eritrocitária estariam envolvidos naquela situação, já que a substituição repetida do plasma nos doentes, ao normalizar aqueles factores reológicos, induz melhoria aparente na respectiva evolução clínica.

Tal como sucede na doença coronária, também na doença arterial crónica periférica está descrito um aumento na viscosidade sanguínea, em grande parte devido à elevação do hematócrito e do fibrinogénio. O prognóstico da arteriopatía crónica periférica é agravado pela coexistência de hiperviscosidade sanguínea, níveis elevados de hemoglobina (ou hematócrito) e fibrinogénio; aliás, existe uma associação estreita entre a doença arterial oclusiva e determinados factores de risco cardiovascular, que evoluem com hiperviscosidade sanguínea. É o que sucede, entre outros factores, com a idade (em que aumenta o fibrinogénio), tabagismo e uso de anticonceptivos orais (aumento do fibrinogénio e hematócrito), diabetes, hipertensão, obesidade e hipercolesterolemia (por causas semelhantes). Ainda que esteja por confirmar a existência de uma relação causa-efeito entre a doença arterial e a hiperviscosidade, admite-se que o aumento da viscosidade, hematócrito e fibrinogénio, em conjunto com os factores de risco arterial, estejam na origem dos episódios isquémicos, em consequência da redução do fluxo sanguíneo, trombogénese (por agregação e adesão excessiva das plaquetas à parede vascular)e/ou aterogénese.

Nas arteriopatías crónicas oclusivas dos membros inferiores foi ainda demonstrada a diminuição da deformabilidade eritrocitária, proporcional à gravidade clínica e relacionada com o prognóstico da doença; de facto, os doentes que haviam sofrido amputações nos meses seguintes eram aqueles em que haviam sido registados os mais baixos índices de deformabilidade. Todavia, alguns doentes com idêntica patologia revelam valores normais de filtração eritrocitária.

As tentativas de relacionar anomalias da deformabilidade globular com a fisiopatologia da arteriopatía periférica têm embatido em várias questões re-

levantes, tais como o mecanismo que induz a rigidez globular e se esta é a causa ou efeito da doença subjacente. Nenhum destes problemas está ainda solucionado. De qualquer forma, a rigidez eritrocitária observada nos doentes com vasculopatia é apenas relativa, pois se fosse total os glóbulos seriam eliminados da circulação pelo baço.

A maioria dos investigadores admite que a diminuição da deformabilidade eritrocitária está relacionada com a fisiopatologia da doença enquanto outros a referem como um dado inespecífico, com eventuais repercussões na deficiente distribuição sanguínea na microcirculação. Nesta óptica, a obstrução de capilares longos por glóbulos mais ou menos rígidos ocasionaria a hiperperfusão dos capilares mais curtos, sem impedir a deficiência na oxigenação tecidual regional. De facto, a tensão de oxigénio no tecido muscular isquemiado é, nos doentes com claudicação, cerca de 50% inferior à dos controlos, mesmo que o fluxo total de sangue seja normal.

A fluidez sanguínea representa um facto limitativo para a manutenção das condições nutricionais do músculo na doença arterial crónica oclusiva; esta revela-se dependente da viscosidade global do sangue e, mais especificamente, da deformabilidade eritrocitária; ambas as variáveis são responsáveis pela resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos de transporte e pela forma como se processa a perfusão na microcirculação, pelo que as manifestações clínicas naquelas situações patológicas são habitualmente relacionadas com alterações da microcirculação e com a hiperviscosidade sanguínea.

Entre outros efeitos, a redução da fluidez do sangue desencadearia um aumento na coagulação e diminuição da capacidade fibrinolítica sanguíneas. A melhoria das condições reológicas sanguíneas verificada após a eliminação dos factores de risco ou medicação com pentoxifilina, parece interromper as interrelações negativas entre a fluidez e a hemostase, acabando por se reflectir numa progressão mais lenta da doença vascular.

A heterogeneidade dos padrões reológicos referidos para a diabetes mellitus estará relacionada com a diversidade dos seus mecanismos etiopatogénicos e respectivas manifestações clínicas. Explicam-se assim os resultados diferentes observados em diabéticos do tipo I ou II, com ou sem hipertensão, com grupos ABO distintos ou origem étnica diferente. Em consequência, a viscosidade sanguínea pode ser normal ou anormal, consoante a variação registada nos vários factores determinantes. Na diabetes precoce encontram-se já diferenças nas propriedades do fluxo sanguíneo, relativamente ao normal.

Em geral, essas anomalias do fluxo sanguíneo parecem relacionar-se com o estado metabólico.

Na generalidade dos estudos efectuados em diabéticos tem sido observada uma diminuição da filtrabilidade eritrocitária, tanto mais acentuada quanto maior for a gravidade da situação; a filtrabilidade parece normalizar rapidamente logo que os doentes são ligados ao pâncreas artificial. Estas variações da filtrabilidade estariam de acordo com o aumento da agregação e rigidez eritrocitárias detectadas nas arteríolas de diabéticos, e justificariam a restrição da perfusão tecidual. Mesmo em diabéticos com normoglicemia relativa nota-se um aumento na viscosidade plasmática e agregação eritrocitárias. A hiperviscosidade plasmática resulta da elevação crónica, ainda que moderada, da taxa de fibrinogénio e α -macroglobulinas. A sobreposição de infecções crónicas ou agudas, ou de outras doenças influentes na composição das proteínas plasmáticas, pode acentuar o efeito da rigidez globular no fluxo e estase sanguíneas.

A hiperviscosidade, que se associa particularmente às complicações da diabetes, repercute-se nas condições de fluxo na microcirculação.

A diminuição do hematócrito verificada em muitos diabéticos, a par de viscosidade sanguínea normal, ou ligeiramente inferior, actuará como um mecanismo de compensação, assegurando a perfusão tecidual em condições satisfatórias. Todavia, o aumento simultâneo da rigidez eritrocitária e da viscosidade sanguínea, como sucede, p. ex., na diabetes complicada com hipertensão, conduz à falência daquele mecanismo auto-regulador. No sector hipoperfundido, o aumento da osmolaridade, diminuição do pH ou a concentração excessiva de metabolitos (p. ex., corpos cetónicos e ácidos gordos livres) tendem a acentuar muito mais a rigidez eritrocitária do que o previsto para o sangue venoso.

É possível que a perda da deformabilidade eritrocitária seja consequente ao aumento da viscosidade das membranas; foi verificado que a diminuição da fluidez da membrana eritrocitária estava relacionada com o controlo metabólico e microangiopatia, acentuando-se em doentes mais descompensados e com retinopatia mais grave. Estudos recentes demonstraram que a alteração da deformabilidade eritrocitária era corrigida pela insulina, que actuará, por mecanismo desconhecido, na estrutura ou metabolismo globulares, independentemente da concentração de hemoglobina intraeritrocitária.

A associação de vasodilatação e estagnação sanguíneas em alguns capila-

res da retina é uma ocorrência comum na diabetes precoce; as alterações reológicas resultantes ainda podem ser compensadas por vasodilatação, mas a margem de compensação já é limitada. Numa fase mais avançada da diabetes, com lesões macroangiopáticas estabelecidas, também extensivas aos microvasos, a microcirculação torna-se definitivamente insuficiente; nestas condições, as deficientes propriedades reológicas do sangue não só mantêm ou reforçam a estagnação do sangue como potenciam as anomalias microcirculatórias.

A hemoconcentração promove a agregação eritrocitária e os produtos do metabolismo em hipoxia acentuam a rigidez eritrocitária, o que, em conjunto, explicaria a heterogeneidade da perfusão tecidual e progressão da microangiopatia. Na generalidade, os resultados obtidos sugerem que a deformabilidade e a cedência de oxigénio aos tecidos estão estreitamente relacionados com a hipoxia tecidual e a patogénese da microangiopatia diabética.

CONCLUSÕES

A importância da deformabilidade eritrocitária na macro e microcirculação parece evidente.

Nos vasos mais largos, a capacidade de deformação globular sob gradientes elevados de velocidade de fluxo justifica a diminuição da viscosidade sanguínea. Este parâmetro depende de muitos factores, com destaque para a velocidade do fluxo, dimensão dos vasos, hematócrito, total de leucócitos, actividade e total plaquetário, deformabilidade e agregação dos eritrocitos ou plaquetas e viscosidade plasmática. Quando a velocidade do fluxo diminui sobrevém a hiperviscosidade sanguínea, em parte devida à hiperagregação e rigidez eritrocitárias.

A acção dos factores determinantes da viscosidade em diversas situações patológicas está claramente enunciada, com destaque para as doenças cardiovasculares e diabetes mellitus; o aumento de qualquer desses factores conduz à hiperviscosidade sanguínea e, conseqüentemente, a episódios isquémicos e tromboembólicos.

Por si, a hiperviscosidade sanguínea, em grande parte dependente da deformabilidade eritrocitária, constitui um factor de risco cuja importância não pode ser ignorada na Medicina.

Todavia, é ao nível da microcirculação que a deformabilidade eritrocitária assume maior relevância fisiológica, por duas razões principais: a) o percurso microvascular torna-se possível apenas aos glóbulos que mantêm intactas as respectivas potencialidades de deformação; nesse percurso, os eritrocitos contactam virtualmente, por toda a sua superfície, com o ambiente tecidual, variável de área para área e a todo o tempo; b) a isquemia tecidual é raramente causada por uma doença primária dos microvasos; na sua origem existem alterações de perfusão sanguínea, em grande parte subsequentes à falência da resistência autorreguladora e potencialmente resultantes da obstrução por eritrocitos mais rígidos.

Existem ainda grandes lacunas que inviabilizam uma correcta associação entre determinadas patologias e a menor deformabilidade eritrocitária. Este tipo de interrelação está por determinar *in vivo*. Por sua vez, também não está esclarecido se as alterações da deformabilidade registadas nas doenças não-hematológicas são a causa e/ou a consequência da afecção. O mecanismo de rigidez eritrocitária é ainda objecto de grandes dúvidas, admitindo-se que seja multifactorial e dependente da doença em que coexiste. As bases bioquímicas e biofísicas dessas alterações começam agora a ser conhecidas, havendo ainda um longo caminho a percorrer nesta ciência fascinante que é a hemorreogia.

Agradecimentos

O autor agradece a colaboração do Sr. Chim W. San pela elaboração dos esquemas deste texto, estando reconhecido à Hoechst Portuguesa, particularmente ao colega Dr. Gabriel Rodrigues, pelas facilidades e apoio concedidos, sobretudo em material bibliográfico e reproduções fotográficas, utilizadas como figuras 7 e 8 do texto.

BIBLIOGRAFIA

Conceitos gerais

- BULL B.S., BRAILSFORD J.D. - Red cell membrane deformability, new data. Blood 48: 663, 1976.
- CHIEN S. - Hemodynamics and rheology in the microcirculation. In «Symposium on Recent Developments in Microcirculation Research», E. Davis e G. A. Marcel (eds), Excerpta Med. Amsterdam, 1981, pg. 55.

- CHIEN S. - Determinants of blood viscosity and red cell deformability. Scand. J. Clin. Invest. 41 (supl. 156):7, 1981.
- DINTENFASS L. - The clinical impact of the newer research in blood rheology: an overview. Angiology 32:217, 1981.
- LEBLOND P.F. - L'importance rhéologique de la déformabilité érythrocytaire. Union Med. Can. 105: 177, 1976.
- MARCEL G.A. - Red cell deformability: physiological, clinical and pharmacological aspects. J. Med. 10: 409, 1979.
- SACKS A.H., BRADLEV M., NORTH P. - Filtration measurements to determine the effect of red cell rigidity and aggregation on resistance to flow. Microvasc. Res. 22:331. 1981.
- SCHMID-SCHONBEIN H., GAEHTGENS P. - What is red cell deformability? Scand. J. Clin. Invest. 41 (supl. 156): 13, 1981.
- VAN LEEUWENHOEK A. - citado in «microcirculation - Bench Mark Papers in Human Physiology», M.P.D. Wiederman (ed.), Hutchinson and Ross, Inc, Stroudsburg, P. A. 1974, pg. 35.
- WEED R.I. - The importance of erythrocyte deformability. Amer. J. Med. 49: 147, 1970.

Técnicas

- BESSIS M., MOHANDAS N. - A diffractometric method for the measurement of cellular deformability. Blood Cells 1: 307, 1975.
- CORRY W.D., MEISELMAN H.L. - Centrifugal method of determining red cell deformability. Blood 51: 693, 1978.
- DORMANDY J.A. - Measurement of whole blood viscosity. In «Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability», G.D.O. Lowe, J. C. Barbene1 e C. D. Forbes (eds), Springer-Verlag, New York. 1981, pg. 67.
- REID H.L., BARNES A.J., LOCK P.J., DORMANDY J.A., DORMANDY T. L. - A simple method for measuring erythrocyte deformability J. Clin. Pathol. 29: 855, 1976.

Membranas e metabolismo eritrocitário

- FAIRBANKS G., PATEL U.P., DINO J.C. - Biochemistry of ATP -dependent red cell membrane shape change. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 41 (supl. 156): 139, 1981.
- LUX S.E. - Spectrin-action membrane skeleton of normal and abnormal red blood cells. Sem. Hematol. 16: 21, 1979.
- NAKAO M., HOSHINO M., NAKAO T. - Constancy of cell volume during shape change of erythrocytes induced by increasing ATP content. - J. Bioenerg. Biomemb. 13: 307, 1981.
- PALEK J., LIU S.C. - Dependence of spectrin organization in red blood cell membranes on cell metabolism: implication for control of red cell shape, deformability and surface area. Sem. Hamatol. 16: 75, 1979.

- RAND R.P., BURTON A.C. - Mechanical properties of the red cell membrane. Membrane stiffness and intracellular pressure. *Biophys. J.* 4: 115, 1964.
- RICE-EVANS C., CHAPMAN D. - Red blood cell biomembrane structure and deformability. *Scand. J. Clin. Invest.* 41 (supl. 156): 99, 1981.
- SHONET S.B., HALEY J.E. - Red cell membrane shape and stability: relation to cell lipid renewal pathways and cell ATP. *Nouv. Rev. Franç. Hématol* 12: 761, 1972.
- WEED R.I., LA CELLE P.L., MERRILL E.W. - Metabolic dependence of red cell deformability. *J. Clin. Invest.* 48: 795, 1969.

Adaptação aos microvasos e perfusão

- BAGGE U., BRANEMARK P.I., KARLSSON R., SKALAK R. - Three-dimensional observations of red blood cell deformation in capillaries. *Blood Cells* 6: 231, 1980.
- BRANEMARK P.I. - The dynamic anatomy of the microcirculation in man, An in vivo study. In «Symposium on Recent Developments in Microcirculation Research», E. Davis e G.A. Marcel (eds), Excerpta Med. Amsterdam, 1981, pg. 15.
- DeBRUYN P.P.H. - Structural substrates of bone marrow function. *Sem. Hematol*, 16: 177, 1981.
- FUNG Y.C. - Microcirculation as seen by a red cell. *Microvasc. Res.* 10: 246, 1975.
- GAEHTGENS P. - Flow of blood through narrow capillaries: rheological mechanisms determining capillary haematocrit and apparent viscosity. *Biorheology* 17: 183, 1980.
- HAEST C.W.M., DRIESSER G.K., KAMP D., HEIDTMAN H., FISCHER T.M. - Is deformability a parameter for the rate of elimination of erythrocytes from the circulation? *Pflügers Archiv.* 388: 69, 1980.
- LIN K.L., LOPEZ L., HELLUMS J.D. - Blood flow in capillaries *Microvasc. Res.* 5, 1973.
- LINGARD P.S. - Capillary pore rheology of erythrocytes. III. On the interpretation of human erythrocyte behaviour in narrow capillary pores. *Microvasc. Res.* 13: 29, 1977.
- SCHMID-SCHONBEIN H. - Blood rheology and physiology of microcirculation In «Disorders of Blood Flow, New Therapeutic Aspects» R.V. Manrique e R. Müller (eds), Excerpta Med Amsterdam, 1980, pg. 1.
- WEINSTEIN R.S. - The morphology of adult red cells. In «The Red Blood Cell» vol. I, 2ª ed., D. Mac. Sargenor (ed.), Acad. Press. Inc. New York, 1974, pg. 213.
- WEISS L., TAVASSOLI L. - Anatomical hazards to the passage of erythrocytes through the spleen. *Sem. Hematol.* 7: 372, 1970.
- WHITMORE R.L., STAEKER A.L. - Red cell deformation in the microcirculation. *Biorheology* 13: 115, 1976.

Doenças hematológicas

- BESSIS M. - La forme et la déformabilité des erythrocytes normaux et dans certaines anémies hémolytiques congénitales. *Nouv. Rev. Franç. Hématol.* 18: 75, 1977.

- CASTLE W.B., JANOL J.H. - Blood viscosity and blood volume: opposing influences upon oxygen transport in polycythemia. *Sem. Hematol* 3: 193, 1966.
- JENSEN W.N., LESSIN L.S. - Membrane alteration associated with hemoglobi-nopathies. *Sem. Hematol.* 7: 409, 1970.
- LaCELLE P.L. - Alteration of membrane deformability in hemolytic anemias. *Sem. He-matol.* 7: 355, 1970.
- MOHANDAS N., PHILLIPS W.M., BESSIS M. - Red blood cell deformability and hemolytic anemias. *Sem. Hematol.* 16: 95, 1979.

Doenças cardiovasculares

- BOISSEAU M.R., LORIENT, M.F., ORGOGOZO J.M., DOUTREME-PINCH C., MAR-TIN P., BRICAUD H. - The importance of red blood cell deformability in cerebrovascular disorders. In «Disorders of Blood Flow. New Therapeutic Aspects». R.V. Maurique e R. Müller (eds), Excerpta Med., Amsterdam, 1980, pg. 80.
- CHIEN S. - Blood rheology in hypertension and cardiovascular diseases. In «Topics in Hypertension». J.H. Laragh (ed), Yorke Med. Books, New York, 1980, pg. 159.
- DODDS A.J., BOYD M.J., ALLEN J., BENNETT E.O., FLUTS P.T., DORMANDY J.A. - Changes in red cell deformability and other haemorheology variables after myo-cardial infarction. *Brit. Heart. J.* 44: 508, 1980.
- EHRLY A.M., SCHROEDER W. - Oxygen pressure values in the ischemic muscle tissue of patients with chronic occlusive arterial disease. In «Oxygen Transport to Tissue – III», I. A. Silver et al. (eds), Plenum. Publ. Corp., New York, 1978, pg. 401.
- JOHNSON R., FRICK M.H., VOLLE M., KNOPIO O.P., TARSSANEN L. - Red cell flexibility and oxygen affinity in patients with angina pectoris and normal coronary arter-ies. *Annals Clin. Res.* 13: 77, 1981.
- LOWE G.D.O., FORBES C.D. - Blood rheology and thrombosis. *Clin. Haematol.* 10: 343, 1981.
- NICOLAIDES A.N., BOWERS R., HORBOURNE T., KIDNER P.H., BESTERMAN E.M. - Blood viscosity, red-cell flexibility, haematocrit and plasma fibrinogen in patients with an-gine. *Lancet*, 2: 943, 1977.
- REID H.L., DORMANDY J.A., BARNES A.J., LOCK P.J., DORMANDY T.L. - Im-paired red cell deformability in peripheral vascular disease. *Lancet*, 1: 66, 1976.

Diabetes mellitus

- HOARE E.M., BARNES A.J., DORMANDY J.A. - Abnormal blood viscosity m diabe-tes mellitus and retinopathy. *Biorheology*, 13: 21, 1976.
- JUHAN I., VAGNE P., BUONOCORE M., MOUHIN J.P., JOUVE R., VIALETTE B. - Abnormalities of erythrocyte deformability and platelet aggregation in insulin - depend-ent diabetics corrected by insulin *in vivo* and *in vitro*. *Lancet*, 1: 535, 1982.

- McMILLAN D.E., GION K.M. - Glycosylated hemoglobin and reduced erythrocyte deformability in diabetes. In «Pathogenic Concepts of Diabetic Microangiopathy». E. Standl e H. Mehnert (eds), George-Thieme Verlag, Stuttgart, 1981, pg. 108.
- OUGHTON J., BARNES A.J., KOHMER E.M. - Diabetes mellitus: its effect on the flow properties of blood. In «Pathogenic Concepts of Diabetic Microangiopathy», E. Standl e H. Mehnert (eds), George-Thieme Verlag, Stuttgart, 1981, pg. 112.
- SCHMID-SCHONBEIN H., VOLGER E. - Red cell aggregation and red cell deformability in diabetes. *Diabetes* 25 (supl. 2): 879, 1976.
- WAUTIER J.L., PATON WAETIER M.P., PINTIGNY D., ABADIE E., PASSA P., CAEN JP. - Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. *N. Engl. J. Med.* 305: 237, 1981.

Outras situações

- BUCHAN P.C., MacDONALD H.N. - Altered haemorheology in oral contraceptive users. *Brit. Med. J.* 61: 798, 1980.
- McGRATH M., PENNY R. - Paraproteinemia: blood hyperviscosity and clinical manifestation. *J. Clin. Invest.* 58: 1155, 1976.
- NORTON J.M., RAND P.W. - Decreased deformability of erythrocytes from smokers. *Blood*, 57: 671, 1981.
- OSKI F.A., LUBIN B., BUCHERT E.D. - Reduced red cell filtrability with contraceptive agents. *Ann. Int. Med.* 77: 417, 1972.