



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Reologia do sangue no diagnóstico clínico

Afonso Fernandes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Serralheiro

Dra. Delminda Simões

Doutora Maria Serafim

Faro, setembro de 2024



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Reologia do sangue no diagnóstico clínico

Afonso Fernandes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Serralheiro

Dra. Delminda Simões

Doutora Maria Serafim

Faro, setembro de 2024

Reologia do sangue no diagnóstico clínico

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright© 2024 Afonso Fernandes

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“A educação não é aprendizagem dos factos, mas sim o treino da mente para pensar.”

Albert Einstein (1879-1955)

Agradecimentos

Expresso a minha gratidão aos Professores que, com o seu conhecimento, paciência e dedicação, contribuíram para o meu percurso como aluno até me tornar farmacêutico; a eles dedico esta dissertação.

Resumo

A Hemorreologia é a ciência que estuda o fluxo sanguíneo no sistema circulatório, reconhecendo a interação entre o sangue e as paredes dos vasos como a formação de um único órgão funcional. Compreender os mecanismos que influenciam esse fluxo é essencial para entender a etiologia de patologias e eventos agudos associados a alterações na viscosidade sanguínea, especialmente nos âmbitos cardíaco, cerebral e pulmonar.

Os principais parâmetros hemorreológicos que determinam a viscosidade basal sanguínea, e que são úteis para diagnóstico, incluem a viscosidade plasmática, o hematócrito, a deformabilidade e a agregação eritrocitárias. Embora existam diversos métodos para o estudo desses parâmetros, a sua aplicação na rotina clínico-laboratorial ainda é limitada, com exceção da medição do hematócrito.

O estudo da correlação entre alterações desses parâmetros e a clínica é crucial para diagnóstico, adequação terapêutica e prevenção, áreas nas quais a intervenção farmacêutica é fundamental em laboratórios de análises clínicas, farmácias comunitárias e hospitais.

No diagnóstico, a indústria farmacêutica tem inovado com aparelhos automáticos (modelos “Succeeder”), disponíveis na Ásia, que permitem a medição direta dos parâmetros reológicos do sangue. No tratamento, terapias físicas, como ultrassonografia e cromoterapia, e novos fármacos, como o betrixabano, têm sido desenvolvidos para corrigir a viscosidade sanguínea.

No entanto, ainda existem lacunas no desenvolvimento e na aplicação da Hemorreologia. As competências farmacêuticas neste campo representam uma oportunidade para melhorar os cuidados de saúde, avançar na prática profissional e oferecer uma ferramenta relevante para a saúde pública no futuro próximo.

Palavras-chave: Análises clínicas; Diagnóstico; Farmacêutico; Hemorreologia; Sangue; Viscosidade sanguínea.

Abstract

Hemorheology is the science that studies blood flow within the circulatory system, recognizing the interaction between blood and the vessel walls as the formation of a single functional organ. Understanding the mechanisms that influence this flow is essential for understanding the aetiology of pathologies and acute events associated with changes in blood viscosity, particularly in the cardiac, cerebral, and pulmonary domains.

The main hemorheological parameters that determine basal blood viscosity, and which are useful for diagnosis, include plasma viscosity, haematocrit, deformability, and erythrocyte aggregation. Although various methods exist to study these parameters, their application in routine clinical-laboratory practice remains limited, with the exception of haematocrit measurement.

Studying the correlation between alterations in these parameters and clinical outcomes is crucial for diagnosis, therapeutic adjustment, and prevention, areas in which pharmaceutical intervention plays a key role in clinical analysis laboratories, community pharmacies, and hospitals.

In diagnosis, the pharmaceutical industry has contributed to innovation in hemorheology with the emergence of automatic devices (such as “Succeder” models) in Asia, which allow for direct measurement of blood rheological parameters. In treatment, physical therapies such as ultrasound and chromotherapy, as well as new drugs like Betrixaban, have been developed to correct blood viscosity.

However, gaps remain in the development and application of hemorheology. Pharmaceutical expertise in this field represents an opportunity to improve healthcare, advance professional practice, and provide a relevant tool for public health in the near future.

Keywords: Blood; Blood viscosity; Clinical analysis; Diagnosis; Hemorheology; Pharmacist.

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Índice de figuras	vi
Índice de quadros	vii
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	viii
1 Introdução.....	1
2 Objetivos	2
3 Metodologia	3
4 Hemorreologia.....	4
4.1 Perspetiva histórica	4
4.2 Definição de conceitos	5
4.2.1 Aspetos biológicos: sangue e glóbulo vermelho	5
4.2.2 Modelos de fluxo e o Efeito Fahraeus-Lindqvist.....	10
4.2.3 Modelos de fluxo sanguíneo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	14
4.2.4 Estudo da hemorreologia clínica <i>in vitro</i>	15
4.3 Estudos hemorreológicos clínicos	18
4.3.1 Hematócrito	18
4.3.1.1 Métodos de determinação.....	19
4.3.1.2 Interesse clínico.....	25
4.3.2 Viscosidade Plasmática	27
4.3.2.1 Métodos de determinação.....	28
4.3.2.2 Interesse clínico.....	31
4.3.3 Deformabilidade eritrocitária	32
4.3.3.1 Métodos de Determinação.....	34
4.3.3.2 Interesse clínico.....	36
4.3.4 Agregação eritrocitária	37
4.3.4.1 Métodos de determinação.....	38
4.3.4.2 Interesse clínico.....	41
4.3.5 Viscosidade sanguínea durante a coagulação.....	41
4.3.6 Monitorização da coagulação.....	42
5 Alterações da Reologia do Sangue.....	44
5.1 Fatores fisiológicos	44
5.1.1 Ritmo circadiano	44
5.1.2 Temperatura	44
5.1.3 Exercício físico.....	45
5.2 Fatores patológicos.....	46
5.2.1 Desidratação	46
5.2.2 Tabagismo	47
5.2.3 Patologias	47
5.3 Abordagem terapêutica em hemorreologia	49
5.3.1 Terapias físicas.....	49

5.3.2	Nutracêuticos.....	51
5.3.3	Fármacos	53
6	Discussão.....	57
6.1	Aplicação da hemorreologia no diagnóstico clínico	57
6.2	Papel do farmacêutico na Hemorreologia	58
6.3	Limitações do estudo.....	59
7	Perspetivas futuras.....	60
8	Conclusões	62
9	Referências bibliográficas	64
	Anexos.....	72

Índice de figuras

Figura 4.1: Os elementos constituintes do sangue.....	6
Figura 4.2: Ilustração de um glóbulo vermelho com as suas dimensões aproximadas	8
Figura 4.3: Observação microscópica dos glóbulos vermelhos do sangue humano normal por diferentes taxas de cisalhamento	8
Figura 4.4: Representação da perfusão de dois microvasos com o lúmen parcialmente obstruído.....	9
Figura 4.5: Imagem microscópica de um glóbulo vermelho normal e os seus parâmetros geométricos médios.....	10
Figura 4.6: Imagem do fluxo laminar do sangue devido à taxa de cisalhamento.	11
Figura 4.7: Disposição do fluxo de células em microvasos ilustrando a camada livre de células.....	12
Figura 4.8: Técnica manual da determinação do hematócrito de Wintrobe e do micro-hematócrito.....	20
Figura 4.9: Técnica manual da determinação do micro-hematócrito.....	21
Figura 4.10: Centrífugas de micro-hematócrito.....	21
Figura 4.11: Exemplos dos princípios técnicos e de alguns contadores hematológicos para determinação do hematócrito	23
Figura 4.12: “UltraCrit®”, dispositivo de <i>point-of-care</i> para determinação do hematócrito utilizando ultrassons de utilização individual de rotina.	25
Figura 4.13: Viscosímetros: esquema de funcionamento dos viscosímetros rotativos: cilindro-cilindro (a) ou cone-prato (b).....	29
Figura 4.14: Viscosímetro Harkness: esquema representativo do funcionamento do aparelho e aparelho.....	30
Figura 4.15: Exemplo do aspeto de 3 modelos semiautomáticos de método cone-prato rotativo atualmente comercializados por empresa chinesa para realizar análises reológicas ao sangue	31
Figura 4.16: Representação da travessia dos setores mais estreitos da microcirculação	33
Figura 4.17: Imagem de microscopia eletrónica de glóbulos vermelhos adjacentes a poros de um filtro “Nucleopore”	34
Figura 4.18: Variação da viscosidade durante a coagulação do sangue total.	41

Índice de quadros

Quadro 4.1 - Principais parâmetros determinantes da viscosidade do sangue <i>in vivo</i> e fatores influentes	16
Quadro 4.2 - Métodos de determinação mais comuns para determinação dos principais parâmetros hemorreológicos em estudos clínico-laboratoriais	18
Quadro 4.3 - Princípios técnicos dos contadores eletrônicos para a determinação do hematócrito.....	24
Quadro 4.4 - Condições que levam à diminuição e ao aumento do hematócrito	26
Quadro 5.1 - Causas celulares e plasmáticas que originam hiperviscosidade sanguínea.....	48
Quadro 5.2 - Nutracêuticos com efeito sobre a viscosidade sanguínea.	52
Quadro 5.3 - Exemplos de fármacos dos subgrupos 4.3.1.1 e 4.3.1.2 – heparinas e antivitamínicos K, com o respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea.	53
Quadro 5.4 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.3.1.3 – Antiagregantes plaquetários, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea.	54
Quadro 5.5 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.3.1.4 – Outros anticoagulantes, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea.	55
Quadro 5.6 – Exemplos de fármacos do subgrupo 4.3.2 - Fibrinolíticos (ou trombolíticos), com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea..	55
Quadro 5.7 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.4.1 - Antifibrinolíticos, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea.....	55
Quadro 5.8 – Exemplos de fármacos do subgrupo 4.4.2 - Hemostáticos, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea.....	56
Quadro 5.9 - Exemplos de fármacos de outros grupos farmacoterapêuticos que afetam indiretamente a viscosidade sanguínea do subgrupo 4.4.2 - Hemostáticos, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea.....	56

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

AGert - Agregação eritrocitária

AP - Antiagregantes plaquetários

AVC - Acidente vascular cerebral

AVK - Antagonistas da vitamina K

CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média

CIM - Centro de Informação do Medicamento

DCV - Doença cardiovascular

DFert - Deformabilidade eritrocitária

DOACs - Anticoagulantes Orais Diretos

EDTA - Etilenodiamino tetra-acético

EFL - Efeito Fahraeus-Lindqvist

ex.º - Exemplo

GV - Glóbulo vermelho/eritrócito

Hb - Hemoglobina

Hct - Hematócrito

Ht - Hematócrito

ICSH - *International Council for Standardization in Haematology*

Micro-Hct - Micro-hematócrito

ROTEM - Tromboelastometria rotacional

SPHM - Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

T - Temperatura

TEG - Tromboelastografia

VCM - Volume corpuscular médio

VS - Velocidade de sedimentação

η - Viscosidade

η PL - Viscosidade plasmática

η SG - Viscosidade sanguínea

1 Introdução

O conceito de hemorreologia surgiu em meados do século XX pela constatação que o sangue é um tipo de fluido à parte cujo estudo requer aprofundamento a nível reológico, físico e biológico ^[1].

Diferentes métodos, técnicas e tecnologias apareceram, na tentativa de estabelecer uma correlação fidedigna entre as propriedades do sangue *in vitro* e *in vivo*, tanto para avaliar o comportamento reológico deste fluido e as suas interações diretas com as paredes vasculares (no sentido do conceito “órgão-vaso-sangue”), como para investigar patologias hematológicas e não hematológicas devido a alterações hemorreológicas ^[1].

A viscosidade (η) do sangue (η_{SG}) é a principal propriedade reológica implicada na patologia, sendo condicionada por quatro fatores reológicos primordiais: hematócrito (Hct ou Ht), viscosidade plasmática (η_{PL}), deformabilidade eritrocitária (DFert), e agregação eritrocitária (AGert) ^[2, 3, 4, 5, 6, 7].

O conhecimento, caracterização e análise destes fatores representam a base fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos pela indústria farmacêutica que possam beneficiar a morbimortalidade inerente a patologias em que princípios hemorreológicos se encontrem subjacentes ^[2].

Motivou a elaboração da presente dissertação, estudar os diferentes aspetos conceituais da hemorreologia, os seus métodos de determinação e correlação com as patologias associadas, essencialmente para efeitos de diagnóstico clínico, assim como também abordar fármacos e terapêuticas desenvolvidos e utilizados neste âmbito.

2 Objetivos

A presente dissertação tem como objetivo central investigar e compreender a utilidade da hemorreologia no diagnóstico clínico, incidindo na relevância da determinação dos seus parâmetros.

Este estudo visa, após uma breve revisão histórica, caracterizar primeiramente os parâmetros hemorreológicos, através da sua definição, importância fisiológica, métodos de determinação, e interesse clínico no sentido de depois elucidar a utilidade da hemorreologia essencialmente no diagnóstico clínico e, precisar, de forma sumária, a sua vantagem no tratamento de patologias.

Além disso, pretende-se discutir como pode a atividade farmacêutica contribuir para o avanço e a aplicação desses parâmetros nos vários contextos da profissão, propor possíveis intervenções inovadoras que ampliem o papel do farmacêutico nesta área, destacando a futura relevância da hemorreologia na prática farmacêutica, essencialmente na prevenção e no diagnóstico.

3 Metodologia

Inicialmente, foi realizada uma extensa revisão bibliográfica com o objetivo de familiarização com o tema. Para isso foram consultados diversos compêndios especializados em hemorreologia nas bibliotecas das Faculdades de Farmácia das Universidades de Lisboa e do Algarve, proporcionando a base sólida e abrangente de conhecimento teórico, incluindo obras como: *Practical Haematology* (12^a ed.) de Dacie e Lewis (2017), *Reologia: Fisiopatologia e Implicações Clínicas* de Boisseau (1983), e *Reologia do Sangue* de Meier (1967).

Procedeu-se, posteriormente, à pesquisa *online* em portais de informação científica, por exemplo (ex.º) PubMed®, EuropePMC® e IopScience®, utilizando palavras-chave em português (análises clínicas; diagnóstico; farmacêutico; hemorreologia, reologia; sangue; viscosidade sanguínea), em inglês (*clinical analysis; diagnosis; pharmacist; hemorheology, rheology; blood; blood viscosity*) e em francês (*analyses cliniques; diagnostic; pharmacien; hémorhéologie, rhéologie ; sang; viscosité du sang*). A seleção priorizou artigos científicos originais e de revisão que estivessem disponíveis, garantindo o acesso a fontes relevantes e atualizadas.

Adicionalmente, foram consultados os recursos das valiosas publicações da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação (SPHM) bem como o Centro de Informação do Medicamento (CIM) do Infarmed, da Ordem dos Farmacêuticos, visando a recolha bibliográfica mais abrangente possível sobre o tema.

4 Hemorreologia

4.1 Perspetiva histórica

O termo “reologia” foi pela primeira vez proposto em 1929 por Eugene C. Bingham, com a designação de “ciência da deformação e fluxo da matéria”, no dia da fundação da *American Society of Biorheology*, em Washington ^[1].

Em 1948 Alfred L. Copley, no 1º Congresso Internacional de Reologia, introduziu pela primeira vez a terminologia de “biorreologia” como “estudo da deformação e do fluxo da matéria” ^[1].

Copley em 1951 em Chicago, na Reunião Comemorativa do 25º aniversário do *American Institute of Physics* propôs, pela primeira vez, o novo conceito de “hemorreologia” para englobar as “propriedades deformáveis e de fluxo dos constituintes celulares e plasmáticos do sangue, bem como copropriedades reológicas das paredes vasculares em interação direta com o sangue” ^[1]. Em 1962, o mesmo autor e George Scott fundaram e editaram o primeiro número do *Journal Biorheology* para publicar os novos estudos biorrelógicos no domínio da biologia e da medicina apresentados nas conferências internacionais de hemorreologia ^[1].

Numa dessas conferências foi fundada, em 1966, a *International Society of Hemorrheology* que em 1969 passou a designar-se por *International Society of Biorheology* e que ainda se reúne regularmente até à data presente ^[1].

Por todo o mundo, cresceu o interesse pelos estudos hemorreológicos no campo da medicina e da cirurgia. A microrreologia também se consolidou pelo facto dos microvasos serem sede de muitas funções que definem a “unidade microcirculatória” de J.F. Merlen (1978) ^[10].

Em 1984, em Portugal foi criado o Grupo Português de Hemorreologia que passou, em 1993, a denominar-se de SPHM. Esta sociedade tem atualmente sede na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa com a qual tem celebrado um protocolo de cooperação e onde dispõe de um laboratório de referência. Desde a sua fundação, a SPHM promoveu dezenas de reuniões científicas nacionais, participou em congressos e conferências internacionais, organizou em Lisboa duas Conferências Europeias, e publica um boletim periódico gratuito com as atualizações científicas desde 1991 ^[1, 8].

4.2 Definição de conceitos

A reologia é o ramo da Física que se dedica ao estudo das propriedades de fluxo das substâncias líquidas ou intermédias, entre sólidos e líquidos, (η e outros parâmetros) e da deformação de substâncias plásticas (plasticidade e outros parâmetros)^[9].

A hemorreologia é, em primeiro lugar, uma ciência fundamental cujo objetivo é o estudo do fluxo sanguíneo em todo o território vascular. O fluxo sanguíneo condiciona a fisiologia da parede do vaso (influência do conteúdo sobre o recipiente), de modo que o sangue e o vaso formam um único órgão, como foi postulado por Copley^[10, 11].

No conceito de órgão “vaso-sangue”, tem sido evidenciada a ampla participação vascular (em particular alterações do endotélio e da vasomotricidade) nas propriedades do sangue, sugerindo uma interdependência recíproca de fatores sanguíneos no comportamento da parede vascular^[1].

Ainda que, num sentido restrito, a hemorreologia se confine à reologia do sangue, numa perspectiva mais ampla, este termo abrange também as formas da interação do órgão “vaso-sangue” com fármacos, próteses e outras substâncias em circulação^[1].

Por outro lado, a hemorreologia clínica engloba o estudo das manifestações clínicas subsequentes a processos patológicos que interferem com a função normal do órgão “vaso-sangue”, assim como o seu papel ao nível do diagnóstico, terapêutica e prevenção^[1].

Paralelamente, existe ainda a peri-hemorreologia, que é o estudo da reologia de outros líquidos teciduais, espaços intersticiais, e membranas celulares que os delimitam, juntamente com a linfa, vasos linfáticos e respetivas paredes^[1].

O comportamento reológico do sangue depende das propriedades de cada um dos seus componentes (células e plasma) e respetivas interações, que se reflete na η SG. A η SG foi o primeiro parâmetro hemorreológico a alcançar um consenso clínico geral^[2].

4.2.1 Aspetos biológicos: sangue e glóbulo vermelho

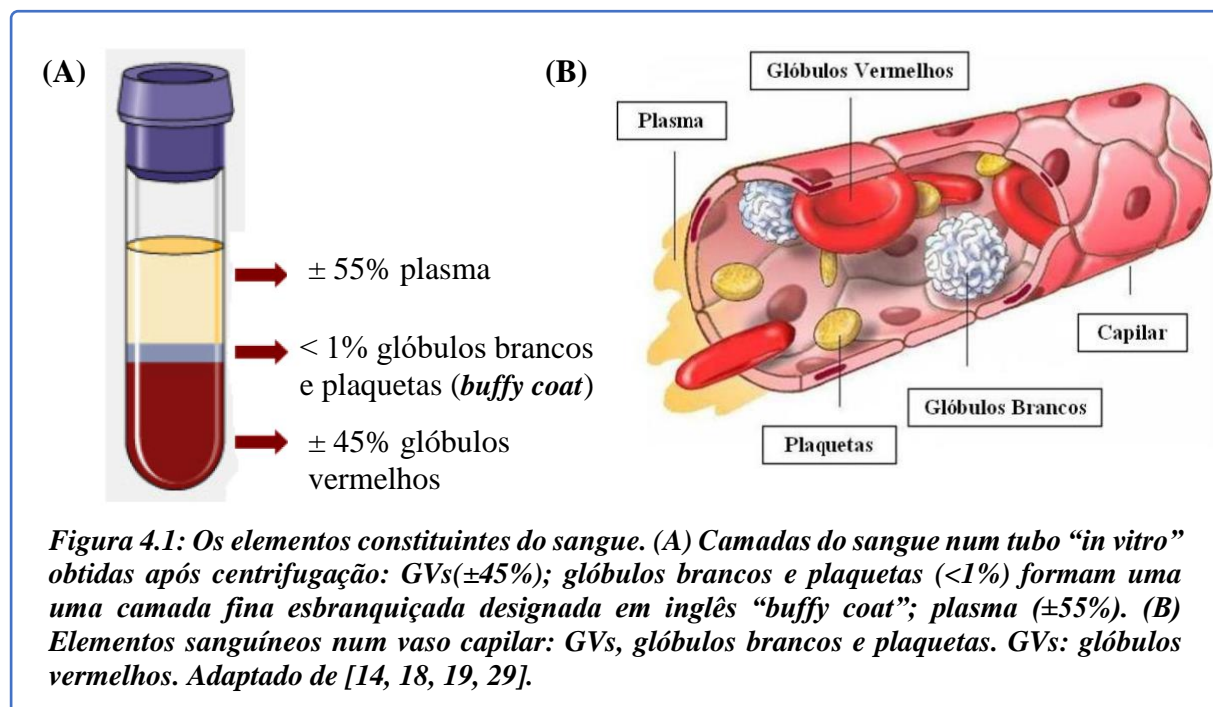
Do ponto de vista histológico, o sangue é um tecido conjuntivo especializado que contém elementos celulares e plasma^[12, 13, 14].

As células sanguíneas são constituídas pelos glóbulos vermelhos (GVs), também designados eritrócitos ou hemácias, glóbulos brancos ou leucócitos, e plaquetas (fragmentos de citoplasma dos megacariócitos presentes na medula óssea). O plasma representa a parte líquida do sangue onde as células sanguíneas estão suspensas [12, 13].

Assim, o sangue é considerado um sistema líquido não-homogêneo de emulsão polidispersa composta por células deformáveis suspensas no plasma [15].

Se o sangue for colhido na presença de um anticoagulante *in vitro*, os seus componentes podem ser separados por centrifugação [12, 13, 16].

Por centrifugação são obtidas várias camadas que refletem a composição heterogênea do sangue: a camada inferior corresponde aos GVs sedimentados (cerca de 45% do volume sanguíneo total), a camada leucoplaquetária (1% do volume de sangue) imediatamente adjacente contém leucócitos (menos densos do que os GVs) em que, por cima, fica uma fina camada de plaquetas não visível a olho nu, e a fração sobrenadante transparente é o plasma, como ilustra a Figura 4.1 [12, 13, 14, 16, 18, 19].



Quando este processo de sedimentação é efetuado num tubo de vidro com dimensões padronizadas, a percentagem do volume de GVs é designado por Hct, parâmetro o qual possibilita estimar o volume de sangue ocupado pelos GVs em relação ao sangue total [12, 13].

Interessa referir que, quando o sangue é colhido sem anticoagulante *in vitro*, os elementos celulares, juntamente com as proteínas do plasma (nomeadamente o fibrinogénio), formam um coágulo no tubo da amostra^[12]. Após a retração do coágulo, a porção líquida obtida é o soro, que essencialmente é plasma, mas sem fibrinogénio^[12].

Os GVs são muito mais flexíveis e deformáveis do que os glóbulos brancos, os quais constituem apenas cerca de 1,2% do volume sanguíneo. Devido à baixa proporção de leucócitos, estes não têm uma contribuição significativa para as propriedades reológicas do sangue. Em cada milímetro cúbico de sangue, existem cerca de 5 milhões (5×10^6) de GVs, enquanto o número de plaquetas e leucócitos varia entre 4 e 10 mil ($4-10 \times 10^3$), aproximadamente 50 vezes menos^[5, 15].

Assim, os GVs, que representam 40-46% do volume total, são os principais responsáveis pelas propriedades reológicas do sangue^[5, 15].

Esta elevada proporção de GVs leva a negligenciar os glóbulos brancos e plaquetas do ponto de vista da mecânica dos fluidos, exceto em vasos cujo diâmetro é do tamanho dos glóbulos brancos e nas patologias em que a concentração de glóbulos brancos está anormalmente aumentada^[14].

O plasma é um fluido claro e ligeiramente viscoso, com uma composição rica em proteínas, constituído por aproximadamente 90% de água, 7% de proteínas plasmáticas, 1% de substâncias inorgânicas, e 1% de outras substâncias orgânicas. A sua η varia entre 1,2 e 1,4 mPa.s^[5, 14, 17].

Os GVs, em estado de equilíbrio (ou seja, sem deformação), apresentam a forma característica de discos bicôncavos com um diâmetro que varia entre 7 e 8 μm , uma espessura de cerca de 2,0-2,5 μm nas bordas e de aproximadamente 1 μm no centro^[15].

A Figura 4.2 representa graficamente a forma e dimensões de um GV em estado de equilíbrio, não deformado^[15].

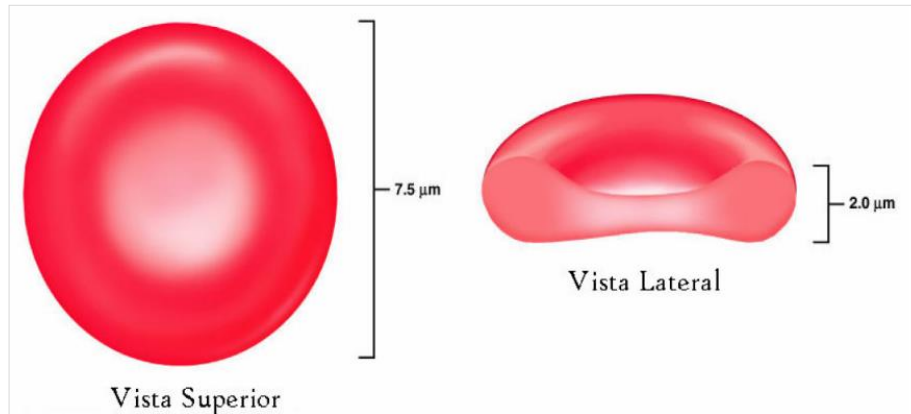


Figura 4.2: Ilustração de um glóbulo vermelho com as suas dimensões aproximadas. Glóbulos vermelhos (GVs) normais com a forma de discos bicôncavos (a periferia da célula é mais espessa que o centro). Esta morfologia proporciona uma grande superfície em relação ao volume o que facilita as trocas de gases, e permite ao GV dobrar-se, diminuir de tamanho e sofrer deformações temporárias nos vasos de pequeno calibre de modo a permitir a passagem do sangue na microcirculação. Os GVs maduros são células anucleadas. O componente principal do GV é a hemoglobina, proteína pigmentada, que é responsável pela cor vermelha da célula. Adaptado de [12, 13, 15, 19].

Nos microvasos, os GVs deformam-se e adquirem uma largura muito menor do que no seu tamanho habitual e organizam-se em filas, numa disposição conhecida por *rouleaux*, com um formato característico [15].

Conforme ilustrado na Figura 4.3(a), em condições de baixíssima velocidade de cisalhamento (ou na ausência de escoamento), os GVs tendem a agregar-se em *rouleaux*, resultando num aumento significativo da η_{SG} [14, 15].

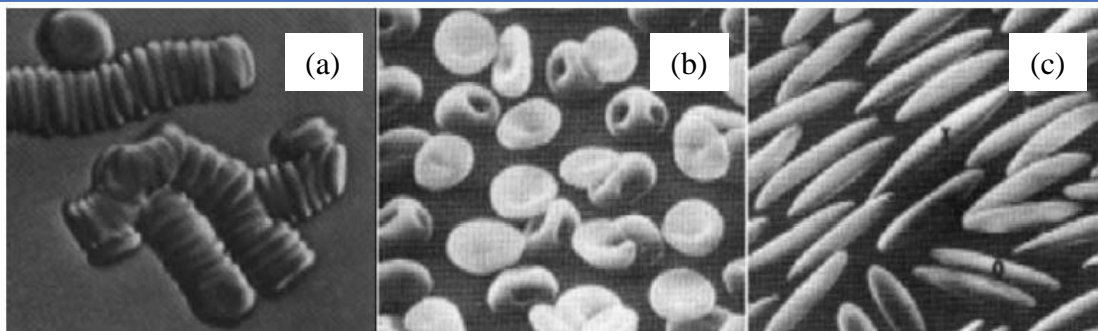


Figura 4.3: Observação microscópica dos glóbulos vermelhos de sangue humano normal por diferentes taxas de cisalhamento. (Microscópio eletrônico de varredura). Em (a) a taxa de cisalhamento (ou "shear rate") fraca: empilhamento de glóbulos vermelhos (GVs) sob a forma de "rouleaux". Em (b) a taxa de cisalhamento média: GVs com uma disposição ao acaso. Em (c) a maior taxa de cisalhamento: GVs alinhados no sentido do fluxo sanguíneo (facilita o escoamento e a viscosidade do sangue diminui). Adaptado de [14].

As proteínas plasmáticas, principalmente o fibrinogénio, desempenham um papel essencial nesse processo, promovendo uma atração entre os GVs. Em baixas taxas de

cisalhamento, essa interação leva ao empilhamento de GVs, que assumem uma disposição em *rouleaux* semelhante a rolos de moedas. Este fenômeno é dinâmico e reversível [14].

De referir que o termo “taxa de cisalhamento” (que se refere à variação da velocidade do fluido em relação à distância entre as camadas do fluido) aparece na literatura publicada em inglês, sob a designação de *shear rate*, e o termo “tensão de cisalhamento” (que se refere à força aplicada paralelamente à superfície de um material), sob a designação de *shear stress*, sendo estas terminologias também usadas comumente nas publicações em francês por uma questão de comodidade de linguagem [7, 10, 20,21].

Em baixas taxas de cisalhamento, como mostrado na Figura 4.3(b), os GVs orientam-se de forma aleatória. No entanto, à medida que a velocidade do escoamento e a taxa de cisalhamento aumentam, os GVs alinham-se na mesma direção do fluxo, posicionando-se paralelamente uns aos outros, como ilustrado na Figura 4.3(c). Essa reorientação facilita o escoamento do sangue, resultando numa redução da sua η [14].

Além disso, a capacidade dos GVs de se deformarem permite que o fluxo sanguíneo seja mantido nos microvasos, mesmo em situações onde há obstrução parcial causada por outras células, como demonstrado na Figura 4.4 [14].

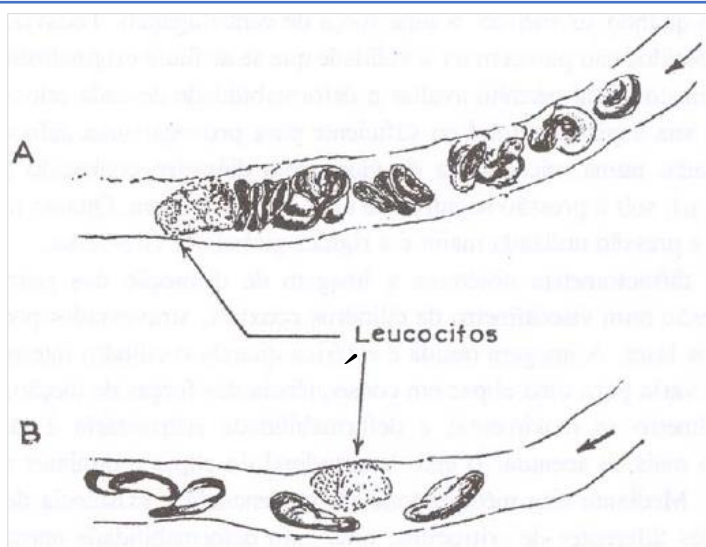
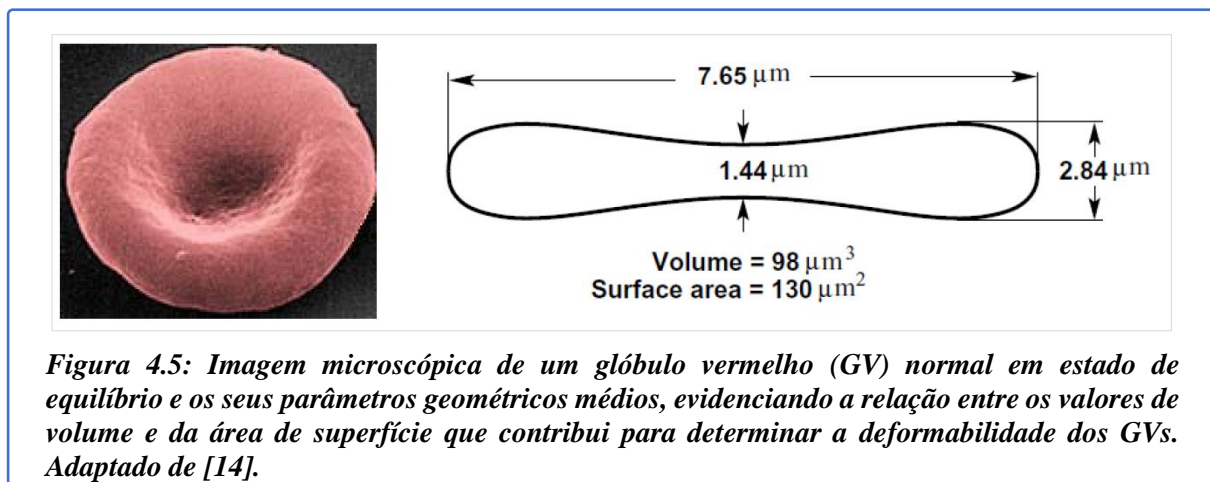


Figura 4.4: Representação da perfusão de dois microvasos com o lúmen parcialmente obstruído. Em (A) a circulação dos GVs está a ser bloqueada por um leucócito, originando “rouleaux” a montante. Em (B) os GVs, ao deformarem-se, conseguem ultrapassar o obstáculo constituído por um leucócito. GVs: glóbulos vermelhos. Adaptado de [2].

A DFert é uma característica crucial que facilita a circulação dos GVs que se deve a diversos fatores. Em primeiro lugar, à ausência de núcleo, o que lhes confere maior

flexibilidade. Além disso, os GVs possuem baixa η citoplasmática, sendo o seu interior rico em hemoglobina (Hb). Outro fator importante é a viscoelasticidade da sua membrana celular [2, 5].

Por fim, a geometria bicôncava dos GVs proporciona uma elevada relação entre a área de superfície (cerca de $130 \mu\text{m}^2$) e o volume (cerca de $98 \mu\text{m}^3$), resultando numa área excedentária de cerca de 40%. Essa característica estrutural de proporção área/volume ilustrada na Figura 4.5 torna os GVs ideais para a circulação [2, 5].



Assim, os principais determinantes da DFert são: a geometria celular (volume e relação superfície/volume celular), a η intra-eritrocitária e as propriedades intrínsecas de elasticidade da membrana celular (ver anexo I). Anomalias em qualquer um destes fatores da DFert dificulta a passagem da célula na microcirculação, determinando a sua destruição ou retenção no baço, com diminuição da vida média do GV e hemólise [22].

A característica de deformabilidade torna os GVs os elementos primordiais para as propriedades reológicas do sangue [2, 4].

Por sua vez, é sobretudo, a soma dessas propriedades físicas específicas e biológicas dos GVs que confere ao sangue as suas principais características reológicas [4].

4.2.2 Modelos de fluxo e o Efeito Fahraeus-Lindqvist

Os modelos matemáticos de fluxo permitem simular e observar propriedades reológicas importantes do sangue, como a η aparente e a DFert, entre outras [15, 23].

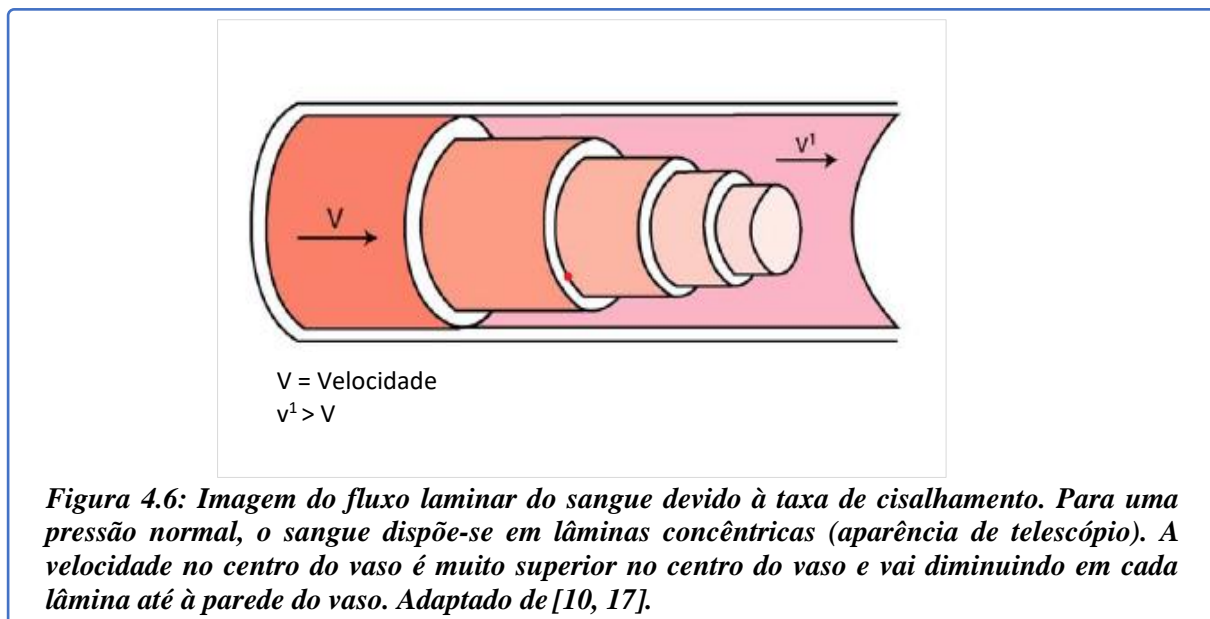
Esses modelos aplicados a microvasos possibilitam correlacionar essas propriedades com patologias, tornando a hemorreologia uma ferramenta valiosa para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças [15].

Através de hipóteses específicas, é possível modelar o comportamento do sangue e até mesmo obter expressões analíticas que descrevem, de maneira qualitativa, o fluxo sanguíneo em microvasos de diferentes diâmetros [15, 17].

O sangue está contido no aparelho circulatório que é um compartimento fechado e mantém o fluxo sanguíneo num movimento regular e unidirecional [13].

Na circulação, os GVs não se deslocam ativamente, sendo movidos pelas forças responsáveis pela circulação [19].

Se um vaso for assemelhado a um tubo, o sangue encontra-se sujeito a uma taxa de cisalhamento sob o impulso do coração e flui organizado em camadas líquidas sobrepostas concêntricas, que deslizam umas por cima de outras (com aspeto de telescópio) e caracterizam o fluxo laminar conforme demonstra a Figura 4.6 [10, 17].



A resistência intrínseca do fluxo laminar devido ao atrito das lâminas entre elas representa a η_{PL} . A lâmina externa (mais perto da parede) é quase imóvel, enquanto o cilindro central é o mais rápido, de elevada velocidade (ilustrado na Figura 4.6).

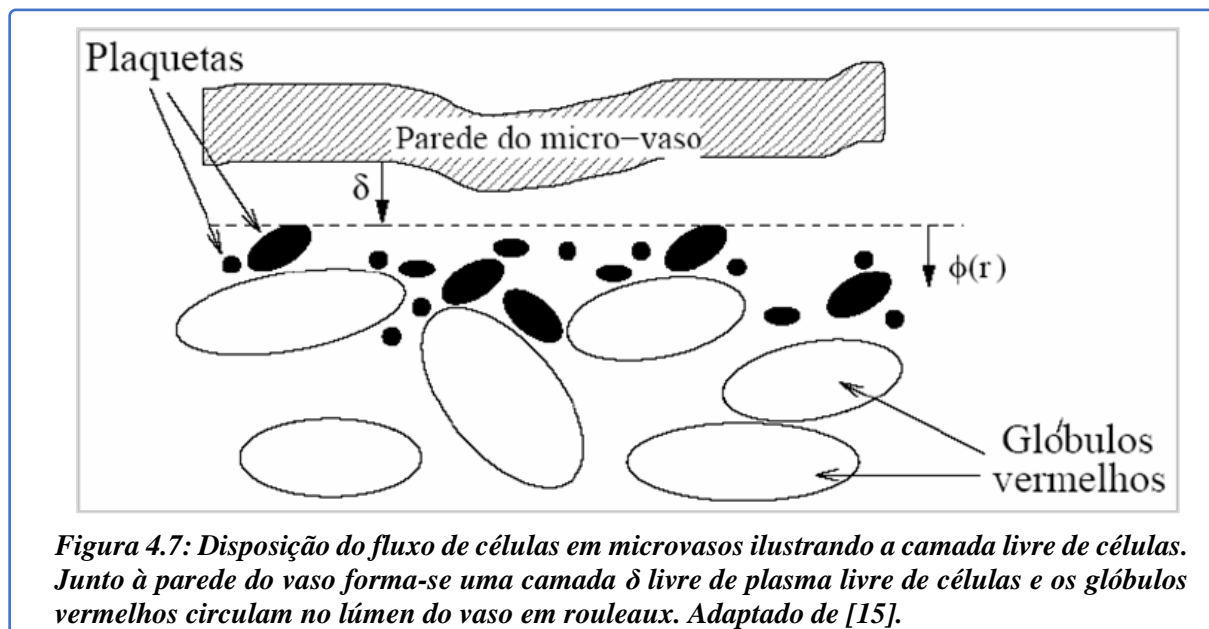
Sendo o cisalhamento, ou *shear stress*, a força de atrito que cada lâmina exerce na adjacente, e que é mais elevado quanto mais próximo da parede do vaso, a diferença no cisalhamento entre lâminas gera um gradiente, também designado por gradiente de cisalhamento, ou seja, um gradiente das velocidades das lâminas, referido como velocidade de cisalhamento, taxa de cisalhamento ou *shear rate*. A η constante com a proporcionalidade entre o *shear rate* e o *shear stress* (que representa a força aplicada) define os líquidos Newtonianos

$[\eta \text{ (mPa}\cdot\text{s)} = \textit{shear stress} \text{ (mPa)}/\textit{shear rate} \text{ (s}^{-1}\text{)}]$, mas não define o sangue total, constituído por plasma e células ^[10].

O plasma, tal como os fluidos simples e a maior parte dos óleos, é um fluido com comportamento Newtoniano, isto é, revela relação linear entre a tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento (a força e a velocidade do escoamento respetivamente), pelo que a η se mantém constante quando estes fluidos estão sujeitos a uma pressão, entre 1,16 e 1,35 cPa a 37°C ^[24].

Ao contrário do plasma, o sangue tem um comportamento não-Newtoniano, com características viscoelásticas de fluidos de Bingham, pseudo-plásticos, e de emulsões concentradas, devido principalmente à presença dos GVs porque a sua η aumenta exponencialmente em taxas de cisalhamento baixas (inferior a 50s⁻¹) típicas do fluxo venoso (ver anexo II) ^[14, 18, 24, 25, 26].

Enquanto nos vasos com diâmetros na ordem de 100 μm , se observa a formação de uma camada livre de células próxima à parede dos microvasos, preenchida por plasma (que atua como lubrificante para o núcleo central, rico em GVs), nos microvasos com diâmetro de aproximadamente 7 μm (que corresponde ao tamanho de um GV, ou até menor), fatores como a agregação celular, a velocidade de escoamento e a concentração celular tornam-se mais relevantes, como ilustrado na Figura 4.7 ^[15].



Nos vasos sanguíneos maiores com baixas taxas de cisalhamento, o sangue torna-se mais viscoso devido à disposição dos GVs em *rouleaux*. Por outro lado, nos microvasos, com elevadas taxas de cisalhamento, o sangue torna-se menos viscoso devido à desagregação e à

capacidade de deformabilidade e alinhamento dos GVs na direção do fluxo, tratando-se de um fenômeno dinâmico e reversível, tanto observável *in vivo*, como *in vitro* (ver anexo II) [4, 5, 25].

O fenômeno em que a η aparente do sangue diminui com a redução do diâmetro do microvaso tem a denominação de Efeito Fahraeus-Lindqvist (EFL) ou efeito “sigma” que consiste na redução paradoxal da η aparente do sangue quando atravessa capilares mais estreitos comparativamente com a η do fluxo que adquire em vasos maiores. Este efeito faz-se sentir em vasos de diâmetros abaixo de 300 μ m e é muito acentuado abaixo dos 50 μ m. Sendo mais baixo o valor do Hct no sangue dos capilares, só existem 70% de GVs dentro de um microvaso de 50 μ m de diâmetro, em relação aos que atravessam os macrovasos [4, 14, 15, 27].

Como os GVs têm a forma de um disco bicôncavo com o diâmetro, d , de cerca de 7,5 μ m, o seu tamanho não pode ser negligenciado em relação ao raio R dos microvasos: isto leva à redução da η aparente por um fator de $(1+d/R)^2$. Assim, abaixo dos 300 μ m de diâmetro, o efeito já é tão acentuado que a η_{SG} total seria nestes vasos, teoricamente, igual à metade daquela observada nos macrovasos [15].

O EFL é causado pelo alinhamento já referido dos GVs enquanto atravessam os microvasos. Abaixo dos 50 μ m, os GVs, em vez de se movimentarem desordenadamente, alinham-se e atravessam os vasos como um único volume eliminando assim a resistência da η própria do sangue [15].

Em microvasos com diâmetro abaixo dos 300 μ m, o que acontece é uma acumulação de GVs numa região de forma anelar localizada a uma distância de aproximadamente 60% do raio do tubo a partir do centro. Este fluxo laminar funciona como lubrificante contíguo à parede do microvaso e o que flui é plasma quase transparente (camada δ demonstrada na Figura 4.7). No centro do tubo também existe deficiência de GVs. Este fenômeno é ainda observado quando suspensões de partículas esféricas ou assimétricas fluem através de ductos cujo diâmetro é apenas um pequeno múltiplo do tamanho de cada partícula [7, 15].

Contudo, o EFL pode ser compensado por outros dois efeitos [15]:

- A η_{SG} aumenta significativamente com a queda da velocidade do fluxo. Uma vez que a velocidade do fluxo sanguíneo nos microvasos é extremamente pequena, muitas vezes menor que 1mm/segundo, esta pode aumentar até 10 vezes mais, apenas por este motivo. Tal efeito é causado, talvez, pela aderência dos GVs entre si e às paredes dos vasos [15].

- Nos microvasos, as células muitas vezes tornam-se acopladas e isso acontece especialmente em capilares onde os núcleos das células endoteliais se projetam para o lúmen do tubo. Quando isto acontece, o fluxo sanguíneo pode tornar-se totalmente bloqueado por uma fração de segundo, por vários segundos, ou por longos períodos de tempo, dando assim um aparente efeito de grande aumento da η [15].

Fisiologicamente o EFL tem extrema importância pois 80% da diferença de pressão criada pelo coração é utilizada no fluxo da microcirculação e, por conseguinte, a redução na η SG reduz o esforço do coração ao bombear o sangue para as redes de vasos periféricos, onde estão os microvasos [15].

4.2.3 Modelos de fluxo sanguíneo *in vivo* e *in vitro*

As características do fluxo sanguíneo *in vivo* dependem de três fatores principais, que são variáveis [23]:

- Gradiente da pressão arterial-venosa ($\Delta P = P_a - P_v$);
- Resistência periférica (R);
- Caudal ou débito (Q) [23].

O valor de Q resulta do quociente entre a diferença da pressão e a resistência periférica:

$$Q = P_a - P_v / R$$

Por sua vez, a R depende de dois outros fatores: η SG total e restrição vascular (Z), a qual engloba as características geométricas e o estado da vasomotilidade. Daqui resulta que o valor da perfusão vascular é determinado, não só pelo gradiente da pressão estabelecida, como ainda pela vasoconstrição ou vasodilatação vasculares e da η SG [23]:

$$Q = P_a - P_v / \eta_{SG} \cdot Z$$

Os estudos viscosimétricos realizados em diversos tipos de afeções, designadamente a doença cardiovascular (DCV), confirmaram a influência da componente hemorreológica na respetiva patogénese e evolução [3].

A η SG, além de variar inversamente com a temperatura (T), é condicionada pelas características próprias dos principais constituintes sanguíneos, em que se destacam:

- Concentração celular ou Hct, em que prevalecem os GVs;
- η PL;
- DFert;
- AGert [2, 3, 4, 5].

Nos estudos clinico-laboratoriais, a determinação da η SG continua a ser realizada *in vitro* em amostras biológicas colhidas em condições que não reproduzem exatamente o fluxo intravascular *in vivo*. Deste facto, ressalta que a apreciação dos mecanismos que possam afetar o valor da η SG requer a análise de cada um dos seus principais fatores determinantes e a comparação dos resultados com os valores normais de referência [3].

Os resultados obtidos *in vitro* para cada um destes parâmetros, conjuntamente com o valor da η SG total, representam a base que tem possibilitado a interpretação e/ou previsão qualitativa das características do fluxo sanguíneo *in vivo* [3].

Até o momento, as repercussões quantitativas das anomalias hemorreológicas nas propriedades do fluxo sanguíneo *in vivo* ainda estão limitadas a poucos estudos experimentais [3].

4.2.4 Estudo da hemorreologia clínica *in vitro*

Os principais fatores que condicionam a η SG são:

- 1) Hct;
- 2) η PL;
- 3) DFert;
- 4) AGert [2, 3, 5, 15, 28].

No âmbito das propriedades reológicas do sangue, estes fatores podem classificar-se em parâmetros macrorreológicos (Hct e η PL) e microrreológicos (DFert e AGert), fazendo referência às características dos GVs, conforme demonstra o Quadro 4.1 [3].

Quadro 4.1 – Principais parâmetros determinantes da viscosidade do sangue “in vivo” e fatores influentes. Adaptado de [3].

Parâmetros	Fatores influentes
Macrorreológicos	
Hematócrito	Concentração eritrocitária (volume/volume)
Viscosidade plasmática	Concentração e tipos de moléculas proteicas (designadamente, fibrinogénio e globulinas)
Microrreológicos	
Deformabilidade eritrocitária	<p style="text-align: center;">Intrínsecos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geometria globular <ul style="list-style-type: none"> - morfologia - relação superfície/volume - Viscoelasticidade membranar - Características intraglobulares: <ul style="list-style-type: none"> - propriedades físico-químicas da hemoglobina - viscoelasticidade
Agregação eritrocitária	<p style="text-align: center;">Intrínsecos e Extrínsecos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentração e tipo de macromoléculas em suspensão - Características eritrocitárias <ul style="list-style-type: none"> - afinidade da membrana para macromoléculas - carga superficial da membrana - deformabilidade globular - Fatores geométricos

Atendendo a que a fração eritrocitária representa, em condições normais, cerca de 45% dos constituintes do sangue (fração globular/volume total), é natural que as propriedades do fluxo sanguíneo sejam significativamente afetadas pelos GVs, quer através do Hct, quer das propriedades microrreológicas referidas [3].

Adicionalmente, será de atender a outros indicadores com expressão hemorreológica, por ex.º, reologia leucocitária, características biofísicas e bioquímicas das membranas globulares e endoteliais, fatores da coagulação e fibrinólise [3].

Quer a DFert, quer a AGert, dependem das condições do fluxo e da composição sanguínea. Em condições de fluxo lento (baixa taxa de cisalhamento) os GVs tendem a formar *rouleaux* globulares ao interagirem com macromoléculas plasmáticas, designadamente o fibrinogénio e as globulinas, conduzindo ao aumento do valor da η_{SG} [3, 5].

O incremento da tensão de cisalhamento sobre a superfície globular induz a desagregação das pontes de união entre os GVs e as macromoléculas proteicas, a par com o aumento da deformação dos GVs e alinhamento dos seus eixos longitudinais no sentido do fluxo e paralelamente às paredes vasculares. Nestas condições, a desagregação e a deformabilidade, pelo aumento do fluxo (e da taxa de cisalhamento), conduzem à diminuição da η_{SG} . Conclui-se que a η_{SG} depende das forças de cisalhamento, através da modificação que estas provocam na DFert e na AGert [3, 5].

Em condições fisiológicas, o valor da taxa de cisalhamento, na generalidade do território vascular é implicitamente elevado, assegurando níveis máximos da DFert e da desagregação eritrocitária e uma reduzida η_{SG} [3].

Todavia, num estudo experimental de 2016, L. Lanotte *et. al.*, procurando avaliar o cisalhamento, η e comportamento dos GVs na microcirculação, evidenciaram que, contrariamente ao paradigma atual que assume que os GVs apenas se alinham na direção do fluxo, os GVs circulantes também se deformam e adotam várias formas dinâmicas poliloboladas para aumentar as taxas de cisalhamento (ver anexo III) [7].

Estas observações sugerem que, alterações patológicas da composição plasmática, η intra-eritrocitária ou nas propriedades mecânicas da membrana, poderão afetar o início dessas transições morfológicas e ter um papel central na reologia patológica do sangue e comportamento do fluxo [7].

No âmbito clinico-laboratorial existem métodos de determinação dos principais parâmetros hemorreológicos, conforme indicado no Quadro 4.2 [3].

Quadro 4.2 – Métodos de determinação mais usuais para a determinação dos principais parâmetros hemorreológicos em estudos clínico-laboratoriais. Adaptado de [3, 6, 16, 29].

Parâmetros	Métodos
Hematócrito	Métodos manuais: Centrifugação: - macro-hematócrito (método de Wintrobe) - micro-hematócrito Métodos automáticos: - Condutividade do plasma - Princípio de Coulter - Dispersão ótica de raios laser - Ultrassons
Viscosidade - Sangue total - Plasma ou soro	Viscosímetros: - Rotativos (sangue total): cilindro/cilindro e cone/prato - Capilar (plasma e soro)
Deformabilidade eritrocitária	Filtração Sucção Hemólise osmótica Reoscopia Difusão luminosa
Agregação eritrocitária	Velocidade de sedimentação Reoscopia Transmissão de sinal luminoso Transmissão de sinal ultrassónico Centrifugação Fluxo oscilatório

Seguidamente, a partir deste Quadro, apresentam-se alguns dos principais métodos, técnicas e instrumentos mais comuns nos estudos hemorreológicos clínicos.

4.3 Estudos hemorreológicos clínicos

4.3.1 Hematócrito

Tal como referido anteriormente, o Hct reflete o volume ocupado pelos GVs em relação a um dado volume de sangue [29].

O Hct é também a denominação do seu exame laboratorial (ver anexo IV) [6, 14, 30].

O Hct é a fração ocupada pelos GVs numa coluna de sangue centrifugado [31].

O Hct corresponde ao volume da massa eritroide de uma amostra de sangue, expresso em percentagem ou fração decimal do volume desta (ver anexo IV) [6, 32].

$$(\text{volume de GV} / \text{volume Total de sangue}) (\%) \quad [2, 3, 24, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]$$

Os valores médios de Hct variam segundo o sexo e a idade, entre 0,42-0,52 (42%-52%) nos homens, e 0,36-0,48 (36%-48%) nas mulheres, sendo considerados críticos valores abaixo de 0,20 (<20%) e acima de 0,60 (>60%) [34, 35, 36].

4.3.1.1 Métodos de determinação

Métodos manuais

Os métodos tradicionais, manuais, e já em desuso nos laboratórios clínicos para obter o valor do Hct, utilizam a centrifugação de amostras: o macro-Hct (método de Wintrobe) e o micro-Hct) [3, 6].

Ambos os métodos se baseiam no princípio em que, numa amostra de sangue total fresco colhido na presença de um anticoagulante *in vitro*, os GVs ficam compactados na parte inferior do tubo, após centrifugação. O volume por eles ocupado pode ser expresso, então, percentualmente, em relação ao volume do sangue total [3, 6].

Método de Wintrobe – macro-hematócrito

O sangue venoso pode ser colhido com o anticoagulante ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) ou citrato de sódio [16].

O sangue (1mL) é homogeneizado e colocado com uma pipeta de Pasteur num tubo especial (tubo de Wintrobe) de calibre interno uniforme dividido em 100mm lineares, com duas escalas de leitura: uma ascendente e outra descendente. Depois de preencher o tubo até à marca 100 da escala ascendente é centrifugado a 3000rpm por 30 minutos. Faz-se então a leitura do Hct diretamente no tubo na escala ascendente, no limite de separação entre plasma e GVs (com exclusão do *buffy coat*) [3, 6, 30, 41, 42, 43].

O método do macro-Hct foi inicialmente o método de referência para determinação do Hct, mas, por ser trabalhoso e lento, deixou de ser utilizado, tendo sido depois substituído pelo micro-Hct [6].

Método do micro-hematócrito

Um pequeno volume de sangue total é aspirado por capilaridade, num tubo capilar especial de 1,2x75mm. Pode ser usado sangue venoso com EDTA, mas também pode ser sangue capilar colhido diretamente por punção cutânea (neste caso o interior do tubo é heparinizado) [16, 44].

Após o preenchimento do tubo, uma das suas extremidades é selada com massa modelar ou pelo calor; o tubo é depois centrifugado numa centrífuga para micro-Hct em alta rotação (12000rpm) durante 5-10 minutos. A leitura (% do micro-Hct) é feita visualmente numa escala de leitura apropriada (leitor especial para micro-Hct ou outro tipo de escala), procurando-se na escala o limite de separação entre o plasma e massa de GVs, por baixo da camada de *buffy coat*, como indicado na Figura 4.8 e anexos V e VI [6, 16, 29, 41, 44].

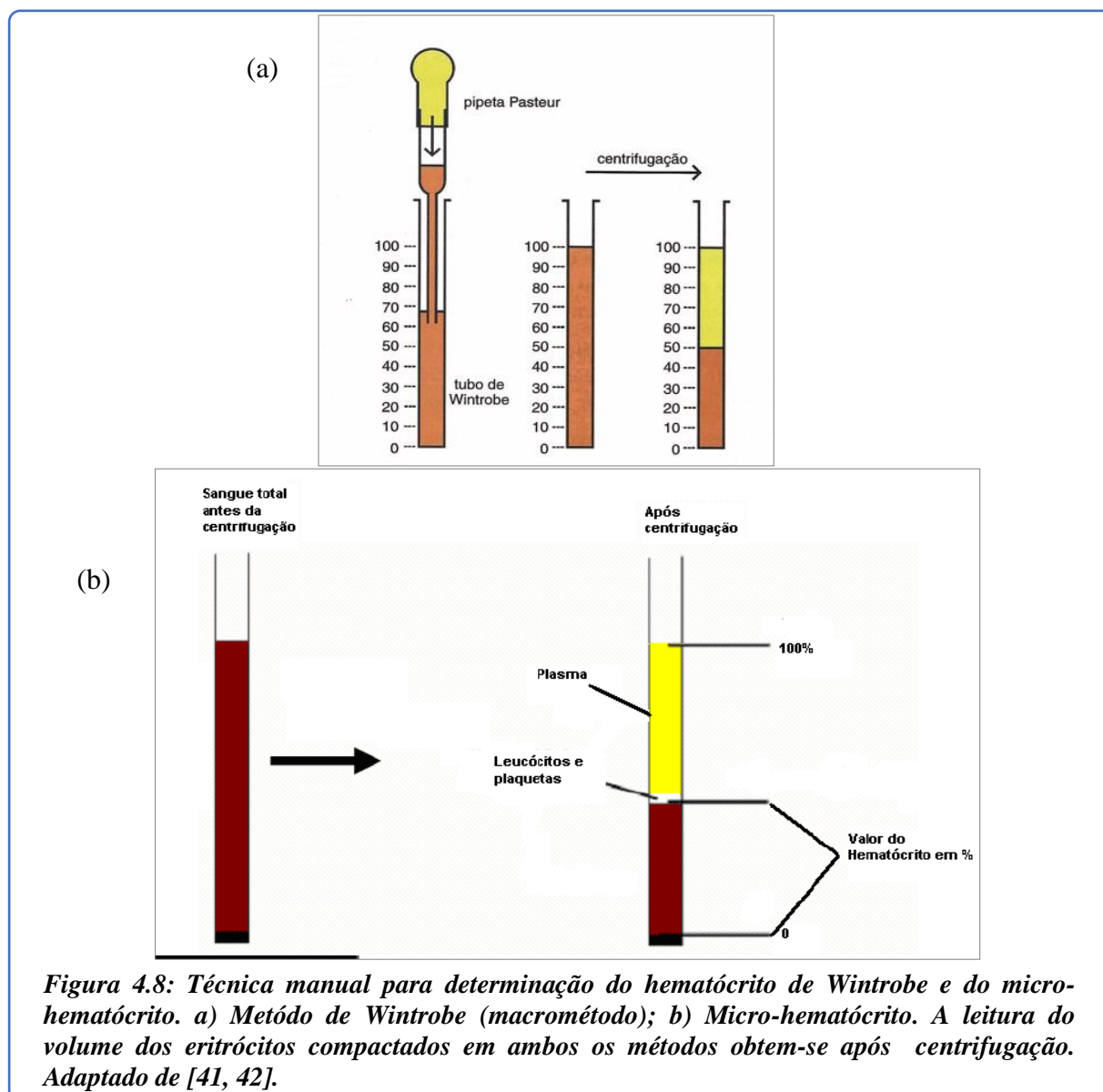


Figura 4.8: Técnica manual para determinação do hematócrito de Wintrobe e do micro-hematócrito. a) Método de Wintrobe (macrométodo); b) Micro-hematócrito. A leitura do volume dos eritrócitos compactados em ambos os métodos obtém-se após centrifugação. Adaptado de [41, 42].

As figuras seguintes ilustram aspectos técnicos do micro-Hct, por técnica manual na Figura 4.9 e por centrifugação na Figura 4.10.

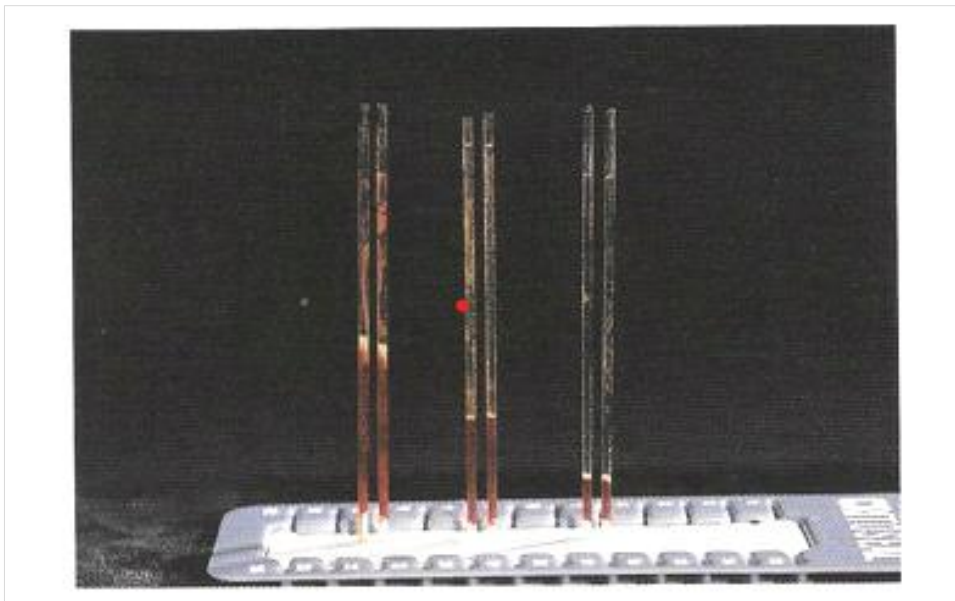


Figura 4.9: Técnica manual para determinação do micro-hematócrito (micro-Hct). Três determinações de micro-Hct em duplicado. Os micro-Hct devem ser realizados em duplicado e ser concordantes em $\pm 1\%$. Adaptado de [6, 29, 44]. (ver anexos V e VI)

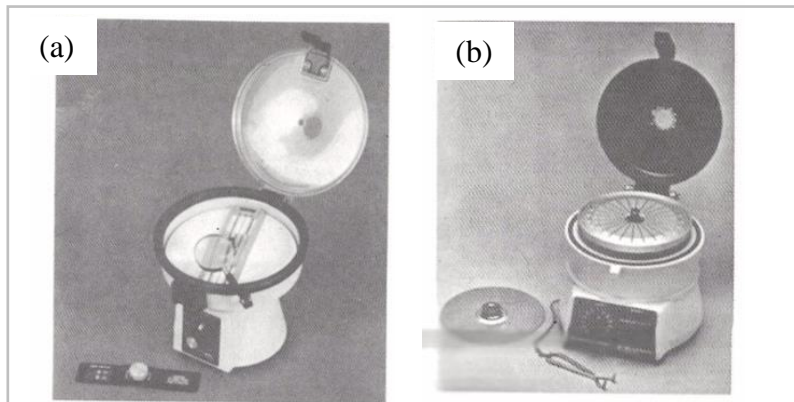


Figura 4.10 – Centrífugas de micro-hematócrito. Em (a) a centrífuga de micro-hematócrito com dispositivo de leitura embutido no aparelho. Em (b) Centrífuga de micro-hematócrito sem dispositivo de leitura direto. Adaptado de [29].

As centrífugas para micro-Hct têm velocidade fixa (12 000 rpm) e deve-se determinar o tempo de centrifugação (geralmente 5 minutos) por comparação com o valor de Hct obtido pelo método de Wintrobe ^[23].

O *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH) preconiza um tempo de centrifugação de 5 minutos, mas recomendando mais 3 minutos em caso de policitemia ^[6].

O micro-Hct tornou-se inicialmente a técnica manual de medição do Hct mais difundida por ser rápida, ter uma boa reprodutibilidade, um nível de precisão e exatidão adequado ao uso clínico, e sobretudo a vantagem de necessitar de uma pequena quantidade de amostra de sangue [3, 16, 30, 32, 35, 45].

Todavia, existem causas de falta de precisão e exatidão no micro-Hct, devido a questões técnicas, tais com a dificuldade de leitura, erro causado pelo tipo de selagem, quantidade de plasma retido na coluna de GVs, que é menor quanto maior o período de centrifugação, e a rotação, e que podem ainda ser afetadas por outros fatores técnicos inerentes à amostra, tal como referido no anexo VII ^[6].

Atualmente graças ao advento de instrumentos automáticos, o Hct é obtido de forma automática em simultâneo com outros parâmetros do hemograma ^[3, 6, 32] e a determinação de micro-Hct por centrifugação tornou-se uma tarefa redundante deixando de ser executada por rotina ^[32].

Métodos automáticos

Os contadores eletrônicos atuais empregam vários princípios tecnológicos para a determinação dos parâmetros hematológicos, nomeadamente do hemograma, no qual se inclui o Hct, e que se encontram discriminados no anexo VIII ^[6].

Geralmente estes aparelhos não determinam diretamente o Hct, mas indiretamente como um parâmetro derivado; medem o volume de GVs ou o tamanho médio do GV (Volume Corpuscular Médio-VCM) e quantificam o número de GVs na amostra de sangue total ^[32].

O Hct é calculado pela inversão da fórmula do VCM proposta por Wintrobe (VCM (fL) = Hct (%) x 10/nº GVs (milhões/ μ L), ou seja, como segue:

$$\text{Hct} = \text{VCM} \times \text{n}^\circ \text{GVs}/10 \text{ [3, 6, 30, 36]}$$

Dado se tratar de um valor obtido por cálculo, o Hct não apresenta causas de erro próprias, somente as determinações de que resulta (n.º de GVs e VCM) ^[32].

O valor indireto de Hct é mais fiável do que o micro-Hct, sendo que a diferença entre ambos pode variar de 1 a 3% [30].

Além deste cálculo indireto do Hct, outros contadores hematológicos determinam o Hct através de uma medição direta a partir do número e do tamanho dos impulsos elétricos gerados pela passagem de GVs, através de um sensor, segundo o princípio da contagem por impedância (idealizado e desenvolvido por Wallace Coulter), ou por dispersão ótica de raios laser (*forward light scatter*), como indicado na Figura 4.11 e exemplificado no anexo VIII [6, 30].

TABELA 2.2 Informações técnicas e tecnologia empregada nos principais analisadores hematológicos comercializados no Brasil							
	BECKMAN COULTER®	SYSMEX®	SYSMEX®	ABBOTT® DIAGNOSTICS	SIEMENS® DIAGNOSTICS	HORIBA MEDICAL®	MINDRAY®
Origem	Hialeah, Flórida – EUA	Kobe – Japão	Kobe – Japão	Abbott® Park, Illinois – EUA	Tarrytown, Nova Iorque – EUA	Montpellier – França	Shenzhen – China
Analisador hematológico	Coulter LH 780	XE-5000	Série XN	Cell-Dyn-Sapphire	Advia 2120i	Pentra DX 120	BC 6800
Capacidade de processamento (testes/hora)	110	150	100-300	100	120	120	125
Leucócitos	Impedância	Impedância	Óptico fluorescente	Óptico	Óptico	Impedância	Impedância
Eritrócitos	Impedância	Impedância	Impedância	Óptico e impedância	Óptico	Impedância	Impedância
Hemoglobina	Ciano-meta-hemoglobina modificado	Livre de cianeto com lauril sulfato de sódio	Livre de cianeto com lauril sulfato de sódio	Livre de cianeto com imidazol	Ciano-meta-hemoglobina ou livre de cianeto com óxido de dimetil lauril amina e óptico	Ciano-meta-hemoglobina ou livre de cianeto por meio de espectrofotometria de compostos de oxidação do ferro do grupamento heme	Ciano-meta-hemoglobina
Volume Globular	(Eritrócitos × VCM)/10	Medição direta pela soma dos pulsos de RBC	Medição direta pela soma dos pulsos de RBC	(Eritrócitos × VCM)/10	(Eritrócitos × VCM)/10	(Eritrócitos × VCM)/10	(Eritrócitos × VCM)/10
VCM	Média do volume dos eritrócitos obtida do histograma de distribuição	(Volume globular/eritrócitos) × 10	(Volume globular/eritrócitos) × 10	Média do volume dos eritrócitos obtida do histograma de distribuição	Média do volume dos eritrócitos obtida do histograma de distribuição	Média do volume dos eritrócitos obtida do histograma de distribuição	Média do volume dos eritrócitos obtida do histograma de distribuição
HCM	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10	(Hemoglobina/eritrócitos) × 10

(continua)

Figura 4.11: Exemplos dos princípios técnicos e de alguns contadores hematológicos para determinação do hematócrito (Hct). A terminologia “Volume Globular” é sinónimo de Hct em alguns laboratórios no Brasil. É possível verificar os métodos de determinação do Hct: fórmula que utiliza o VCM ou impulsos elétricos. Adaptado de [6, 30, 46].

Como demonstra a Figura 4.11 e melhor explicita o Quadro 4.3, atualmente os aparelhos mais utilizados que medem automática e indiretamente/diretamente o Hct baseiam a sua

determinação num dos fundamentos seguintes: através da condutividade do plasma, pelo princípio de Coulter, e por dispersão ótica de raios laser^[3].

Quadro 4.3 – Princípios técnicos dos contadores eletrônicos para a determinação do hematócrito. Adaptado de [3].

Contadores eletrônicos para a determinação do hematócrito	Princípio técnico
Condutividade do plasma	<p>A condutividade de uma linha de sangue total é função da condutividade do plasma e da fração volúmica dos elementos celulares e da sua forma. A condutividade aumenta com a diminuição do número de células e o inverso também é recíproco.</p> <p>Depois, para otimizar a relação com o Hct, são aplicadas fórmulas matemáticas, algoritmos e outros cálculos, também para levar em consideração a influência do Sódio e do Potássio.</p>
Princípio de Coulter	<p>Aparelhos que utilizam a contagem de GVs que, ao passar por corrente entre dois elétrodos, a interrompem, pois comportam-se como isolantes. O impulso produzido é detetado, quantificado e analisado.</p> <p>Vantagens - grande automaticidade destes aparelhos, sem o inconveniente de técnicas, ser insensível à osmolalidade do sangue e à concentração em proteínas.</p> <p>Desvantagens - aparelho e manutenção muito dispendiosos.</p>
Dispersão ótica de raios laser	<p>Estes aparelhos, mais recentes, utilizam o mesmo princípio dos Coulter: a amostra é muito diluída e passa em contínuo através dum raio laser. De cada vez que passa uma célula o raio é interrompido e provoca um impulso cuja amplitude é proporcional ao seu volume e à sua quantidade em hemoglobina.</p> <p>Vantagens - mesmas do Coulter e ainda mais preciso</p> <p>Desvantagens – mesmas que do Coulter e mais dispendioso.</p>

Métodos de *point-of-care*

Nos últimos anos, foram desenvolvidos dispositivos de *point-of-care* que determinam o Hct por outro princípio não eletrónico. O “*UltraCrit®*” (representado na Figura 4.12) é um pequeno aparelho portátil que utiliza a tecnologia de ultrassons. Com apenas uma gota de

sangue capilar colocada numa cuvete obtém-se um resultado de Hct em 20-30 segundos. A cuvete é ejetada para poder ser descartada e substituída [47].

Os ultrassons penetram no sangue total várias centenas de milhar de vezes por segundo o que gere um resultado muito preciso e mais exato do que os métodos convencionais dos laboratórios. A maior vantagem deste equipamento reside na sua portabilidade e possibilidade de auto monitorização em ambulatório, como por ex.º: doentes do foro cardiovascular (o Hct é usado como marcador de prognóstico); mulheres com menstruações muito abundantes para rastreio da anemia, como nos dos doentes renais crónicos, quando os rins já não secretam níveis suficientes de eritropoietina para estimular a produção de GVs na medula óssea [47].



Figura 4.12: “UltraCrit®”, dispositivo de point-of-care para determinação do hematócrito por ultrassons de utilização individual de rotina. Adaptado de [47].

A nível hospitalar, principalmente em doentes em que a dificuldade é manter o Hct superior a 21%, utiliza-se aparelhos que aplicam a permitividade ou técnicas dielétricas em sistemas de circulação sanguínea extracorporeal [47].

4.3.1.2 Interesse clínico

Se o valor do Hct for inferior à média, significa que existe pouca quantidade de GVs; se superior, significa uma maior quantidade de GVs por volume de sangue [35, 36, 45].

O micro-Hct tem a sua própria utilidade clínica (teste de rastreio simples da anemia, por ex.º), mas pode ser combinado com o valor da Hb para se obter uma estimativa da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). Este parâmetro é utilizado como método de referência para calibrar os contadores hematológicos eletrónicos [6, 16, 30].

Pode também servir como estimativa aproximada da exatidão das medições de Hb e, ainda, para o cálculo dos índices eritrocitários (ver anexo IX) [16].

Na clínica, o Hct é um parâmetro laboratorial no diagnóstico de doenças como, a anemia, policitemia, desidratação, na avaliação da resposta ao tratamento, e na monitorização da gravidade de uma hemorragia [37].

Na medicina transfusional, o Hct serve para avaliar a eficácia e necessidade de concentrados eritrocitários [37, 48].

É um importante parâmetro usado pelos clínicos num vasto leque de afeções: cardiopatias, doenças pulmonares crónicas, doenças vasculares, doenças hematológicas e outras [3, 35, 36, 37].

No Quadro 4.4 encontram-se as condições que levam à diminuição e ao aumento do Hct [3, 35, 36, 37, 40].

Quadro 4.4 – Condições que levam à diminuição e ao aumento do hematócrito. Adaptado de [3, 35, 36, 37, 40].

Causas de valor diminuído do Hematócrito	Causas de valor aumentado do Hematócrito
Anemia Perda de sangue (hemorragia recente) Falência da medula óssea Destruição de GVs (hemólise por transfusão por ex.º) Leucemia Má nutrição ou deficiências específicas na dieta (ferro por ex.º) Mieloma Múltiplo Artrite Reumatoide Gravidez Doença renal crónica Hipertiroidismo Cirrose	Desidratação (diarreia, queimaduras) Eritrocitose Cardiopatias Doenças pulmonares crónicas Policitemia vera Eclampsia na gravidez Choque Utilização indevida de eritropoietina por atletas profissionais Terapêutica crónica com esteroides. Permanência prolongada a grandes altitudes

GVs: glóbulos vermelhos.

Algumas patologias podem levar a determinações anómalas do Hct pelo facto de alterarem o tamanho e o número de GVs. Uma diminuição do Hct indica um volume de GVs menor que pode resultar de um número normal de micrócitos ou de um número reduzido de normócitos [19].

O Hct correlaciona-se melhor com a η SG do que o número de GVs (que apresentam um volume médio variável) e é o parâmetro mais utilizado, por tradição, para averiguar alterações

da volémia, razão pela qual o Hct (obtido pelos contadores eletrônicos) se mantém em uso na prática clínica [32].

Existe também uma análise, considerada um teste inespecífico, que se pode relacionar com o Hct, a velocidade de sedimentação (VS), ou velocidade de hemossedimentação, comumente utilizada para detetar inflamação, condição que eleva os níveis de proteínas inflamatórias e pode assim aumentar a VS, independentemente ou não do Hct [29, 30, 49,50].

A VS geralmente aumenta com um Hct mais baixo e diminui com um Hct mais alto. No entanto, a VS é mais influenciada por fatores como a presença aumentada de proteínas plasmáticas, como o fibrinogénio, que promovem a formação de *rouleaux* de GVs, facilitando a sua sedimentação [49, 50].

O Hct alto pode resultar numa menor VS, pois há mais células no sangue, o que pode tornar mais difícil a separação e sedimentação das células [49, 50].

O Hct baixo pode resultar numa maior VS, pois há menos células no sangue, o que facilita a sua separação e sedimentação [49, 50].

4.3.2 Viscosidade Plasmática

Num tubo estreito e longo, a relação entre o fluxo, a η do líquido e o raio do tubo é expressa matematicamente na fórmula de *Poiseuille-Hagen* [51]:

$$F=(P_A-P_B)\times(\pi/8)\times(1/\eta)\times(r^4/L)$$

onde F = fluxo; PA – PB = diferença de pressão entre as duas extremidades do tubo; η = viscosidade; r = raio do tubo; L = comprimento do tubo [51].

Em vasos sanguíneos de pequeno calibre, o somatório de todas as velocidades, em todos os anéis concêntricos de fluxo sanguíneo multiplicado pelas áreas dos anéis, permite obter a seguinte fórmula, conhecida como a *lei de Poiseuille*:

$$F= (\pi\Delta Pr^4)/(8\eta l)$$

Onde F (taxa de fluxo sanguíneo), ΔP (diferença de pressão entre as extremidades do vaso), r (raio do vaso), l (comprimento do vaso) e η (viscosidade) [52].

Nesta equação, conclui-se que a taxa de fluxo sanguíneo é diretamente proporcional a r^4 , o que demonstra que o diâmetro ($2xr$) do vaso sanguíneo é o fator principal na determinação da taxa de fluxo sanguíneo através de um vaso [52].

Além disso, outro fator relevante na equação de *Poiseuille* é a η_{SG} . Quanto maior a η_{SG} , menor será o fluxo num vaso, caso todos os outros fatores se mantenham constantes [51, 52].

Em altas taxas de fluxo sanguíneo na faixa dos 100-200 segundos⁻¹ (valores encontrados no lado arterial da circulação) a η_{SG} tem valores entre 4-5 cP/mPa.s; enquanto em fluxos entre 20-80 segundos⁻¹, a η_{SG} tem valores entre 6-8 cP/mPa.s [53].

O sangue total é 3 a 4 vezes mais viscoso do que a água e é principalmente o grande número de GVs suspensos no sangue, exercendo uma fricção entre células adjacentes e a parede do vaso, o que torna o sangue viscoso. Por esse motivo, a η_{SG} depende do Hct na sua maior parte, elevando-se consideravelmente à medida que o Hct aumenta [51, 52].

Não obstante deste facto, o efeito da η *in vivo* desvia-se do efeito previsto pela fórmula de *Poiseuille-Hagen*. Aumentos de Hct nos grandes vasos causam aumentos significativos na η . Porém, nos vasos com diâmetros $<100\mu\text{m}$ (arteríolas, capilares e vênulas), a alteração da η por unidade de alteração do Hct é muito menor do que em vasos de grande calibre, devido à diferença da natureza do fluxo através dos pequenos vasos. Assim sendo, a alteração efetiva na η por unidade de variação do Hct é substancialmente menor no corpo (*in vivo*) do que *in vitro* (ver anexo X) [51].

4.3.2.1 Métodos de determinação

Para a determinação da η , são utilizados geralmente viscosímetros rotativos (preferencialmente para o sangue total - η_{SG}) ou capilares (para plasma, η_{PL} ou soro) [3, 24, 27, 40, 43].

Os viscosímetros rotativos requerem duas superfícies (dois cilindros coaxiais ou cone-prato sobrepostos). A amostra de sangue é submetida à tensão de cisalhamento entre aquelas duas superfícies adjacentes; a resistência do sangue ao fluxo induzido reflete o valor da sua η [3, 24, 27, 40, 43].

Nos viscosímetros capilares, o plasma ou o soro comportam-se como líquidos Newtonianos, isto é, a relação de cisalhamento da amostra é proporcional à tensão nela exercida em cada momento. Utilizando a pressão hidrostática como força de deslocação (ou tensão de cisalhamento), a velocidade de fluxo será tanto menor quanto maior for a η da amostra [3, 24, 27, 40, 43].

Existem dois tipos principais de sistemas rotativos:

- cilindro-cilindro ou
- cone-prato,

conforme ilustra a Figura 4.13 [3, 24, 27, 40, 43, 54].

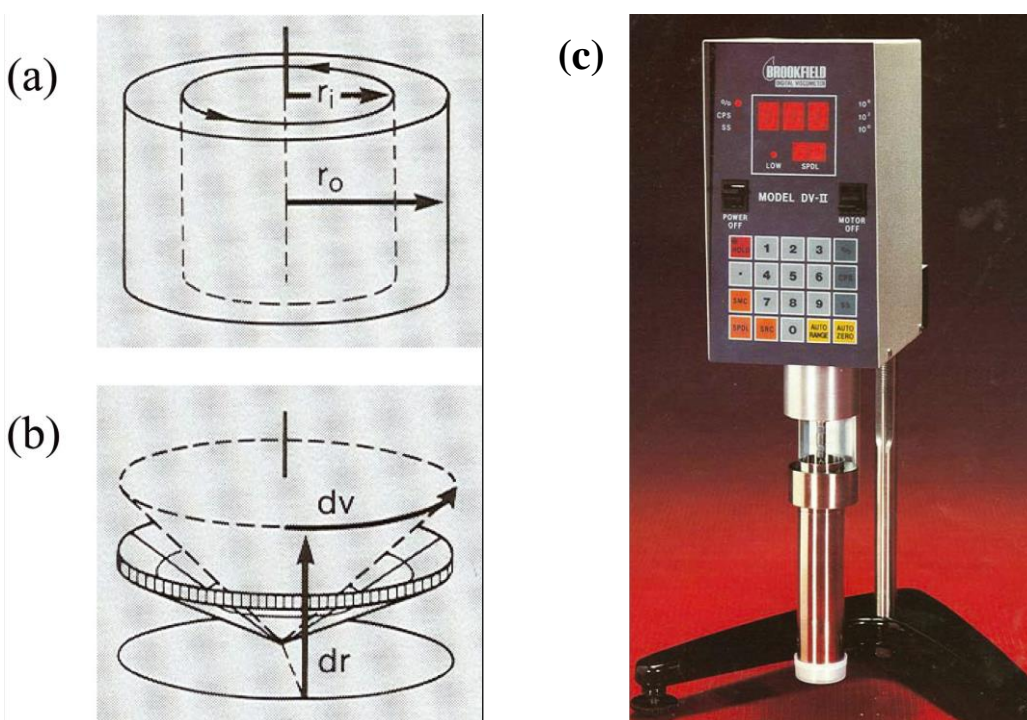


Figura 4.13 - Viscosímetros: esquema de funcionamento dos viscosímetros rotativos: cilindro-cilindro (a) ou cone-prato (b). O fluido é colocado como atrito entre as duas superfícies (ou cilíndricas ou cónicas) sob uma força de deslocação e a velocidade medida será tanto menor quanto maior o valor da viscosidade, refletido pela resistência ao movimento. No cilindro são interpretados os raios r e no cone com prato as alturas dos diâmetros d ; (c) aspeto de um aparelho viscosímetro de bancada modelo cone prato de Brookfield. Adaptado de [3, 54].

No primeiro sistema, o cilindro exterior permanece fixo enquanto o interno roda; no segundo sistema, o cone, ligado a um pistão, roda sobre o prato.

No modelo de viscosímetro *Brookfield* com cabeça de cone-prato, o equipamento é conectado a um banho-maria que assegura medições a temperatura (T) constante (37°C), sendo optativamente ligado a um registador [54].

Existe ainda o viscosímetro capilar *Harkness* (demonstrado na Figura 4.14) no qual a amostra (0,5ml de plasma ou soro) é feita passar por uma coluna capilar com T controlada (25°C ou 37°C) por banho-maria. A η da amostra é calculada através da comparação com o tempo de fluxo de um padrão com η conhecida, sob as mesmas condições de determinação [3, 24, 27, 40, 43].

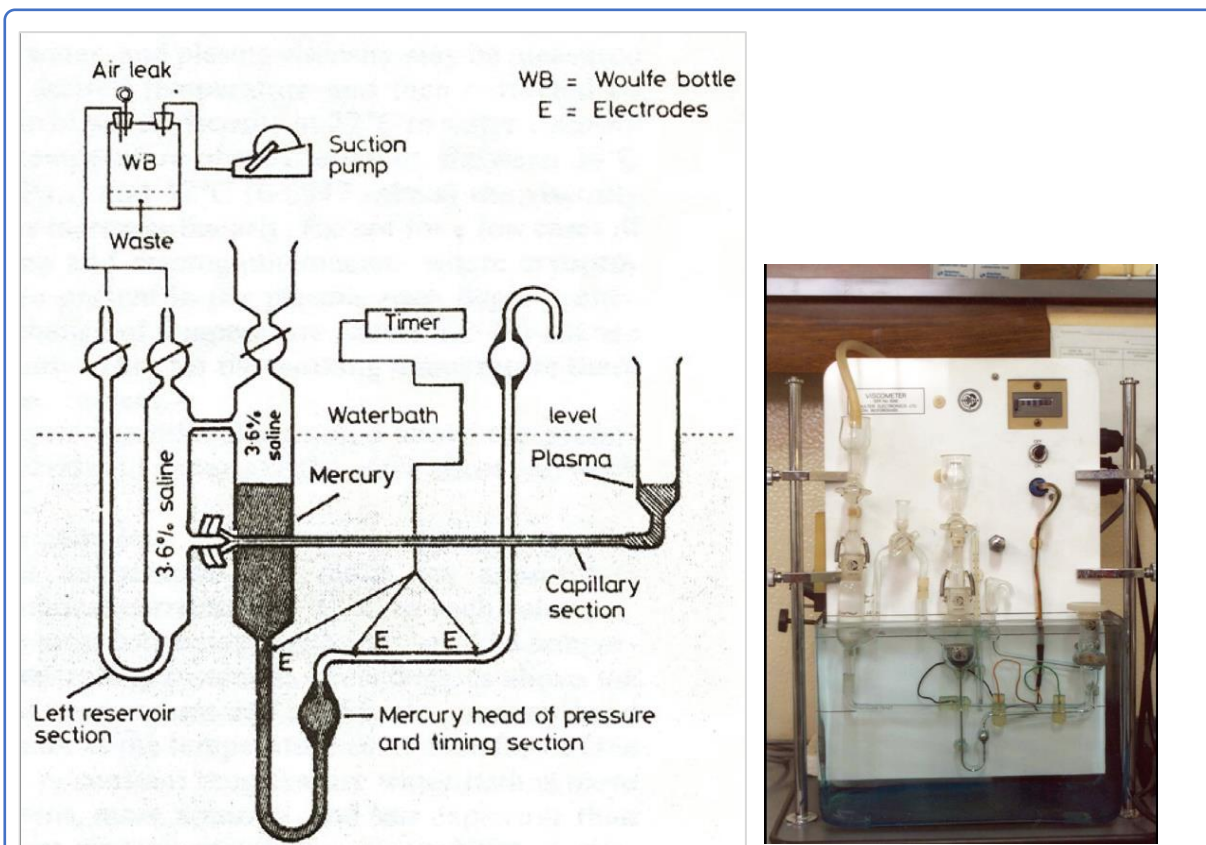


Figura 4.14 - Viscosímetro Harkness: esquema representativo do funcionamento do aparelho e aparelho. Neste viscosímetro o valor obtém-se comparando-se os tempos que demoram os fluxos a percorrer uma linha de circuito (o capilar horizontal), entre a amostra e o fluido de viscosidade previamente conhecida. Adaptado de [3].

Recentemente uma empresa sediada na China passou a comercializar aparelhos de bancada que analisam parâmetros reológicos do sangue (η_{SG} , η_{PL} , Hct), o “SA”, já com vários modelos, traduzido em “Analisador de reologia sanguínea totalmente automatizado” para utilização na rotina diária de laboratórios de análises clínicas, que aplicam os métodos conjugados de placa cônica rotacional tipo *Brookfield* com capilar tipo *Harkness* [55].

A empresa chinesa *Succeeder* comercializa aparelhos de análises reológicas para laboratórios de larga, média e pequena escala, respectivamente denominados com numerações de “SA-9800” a “SA:5000”, conforme se demonstra na Figura 4.15 [55].



Figura 4.15: Exemplo do aspeto de 3 modelos semiautomáticos de método cone-prato rotativo atualmente comercializados por empresa chinesa para realizar análises reológicas ao sangue: o SA-9000, o SA-6000 e o SA-5000, respetivamente para laboratórios de grande, média e pequena escala. Adaptado de brochura disponibilizada online “Succeeder” [55].

4.3.2.2 Interesse clínico

A η PL depende do teor de proteínas de alto peso molecular, albumina, alfa2-macroglobulinas, gamaglobulinas e, principalmente, o fibrinogénio, cuja η específica é superior à das outras proteínas. O fibrinogénio tem uma importante ação hemorreológica que, além de ser determinante na η PL (e consequentemente na η SG), também atua na AGert. Tem ainda ação aterotrombótica e funções na hemóstase e fibrinólise. Vários fármacos têm sido desenvolvidos no sentido de controlar a concentração de fibrinogénio no plasma devido ao seu efeito reológico sobre a η PL [3, 10, 24, 27, 40, 43].

O fibrinogénio é um parâmetro laboratorial solicitado por rotina clínica pois o aumento do fibrinogénio está diretamente relacionado com a morbidade e mortalidade por DCV, como a cardiopatia isquémica e a síndrome coronária aguda, e por isquemia cerebral aguda e crónica. É um importante marcador de prognóstico e de diagnóstico noutras doenças como artrite reumatoide, algumas anemias e doenças cerebrovasculares [3, 24, 27, 40, 43, 56, 57].

Na diabetes *mellitus*, infeções crónicas ou agudas, e outras doenças que afetem a composição de proteínas plasmáticas, a hiper η PL resulta da elevação da taxa de fibrinogénio e alfa 2-macroglobulinas, o que acentua o efeito de rigidez globular no fluxo sanguíneo [2, 10, 58].

As crioglobulinas aumentam igualmente a η PL à medida que a T corporal diminui [10].

4.3.3 Deformabilidade eritrocitária

A DFert assume-se como um fator da maior importância para as propriedades reológicas do sangue e como o principal determinante da vida média globular, pois é o GV que quase exclusivamente assegura o transporte de oxigênio entre os pulmões e os tecidos periféricos [2].

A deformabilidade é fundamental para que o GV consiga atravessar a densa rede capilar dos tecidos periféricos com diâmetros manifestamente inferiores (3 a 5 μ) dos globulares (7 a 8 μ) e, por outro lado, a Dfert, aquando do aumento de fluxo, é um fator que conduz à diminuição da η_{SG} [2, 3].

A variação do formato eritrocitário é observada, não só ao nível da microcirculação, mas também em todos os setores do sistema cardiovascular, como resposta às forças exercidas pelo fluxo sanguíneo nos setores arteriais e venosos. A forma em disco bicôncavo transforma-se progressivamente numa elipsoide, com o eixo maior paralelo à direção da corrente sanguínea [2, 3, 5].

A DFert intensifica-se na passagem das arteríolas terminais para os capilares onde os GVs adquirem uma configuração em “paraquedas” ou “cogumelos” e, após atravessar os capilares, os GV readquirem a forma inicial devido à elasticidade que caracteriza a membrana globular. Por conseguinte, a DFert expressa a facilidade com que os GVs podem mudar de forma, em função das forças mecânicas incidentes, sobretudo na sua superfície exterior; a alteração da conformação globular é, em grande parte, condicionada pela forma como aquelas forças se distribuem na superfície dos GVs. Por sua vez a DFert é também uma qualidade intrínseca do GV que é determinada por três fatores principais, *i*) a geometria globular, *ii*) as propriedades viscoelásticas das membranas e *iii*) a η interna [2, 3, 5]:

i) – Fator da geometria globular: o GV dispõe de um excesso de área (cerca de 40 μm^2) em relação ao volume, o que viabiliza a capacidade de deformação. A capacidade mantém-se enquanto a área se mantiver constante, sendo fragmentados ou lisados se a área aumentar 5 a 10%, isto é, se o estiramento da membrana for induzido por forças em todas as direções, aumenta a rigidez e verifica-se uma eventual rutura. Se, pelo contrário, a relação área/volume diminuir (na sequência de hiper-hidratação globular de causa osmótica ou redução da área real) o GV tende a forma de esferócito o que lhe diminui a capacidade de atravessar microvasos mais estreitos (conforme ilustra a Figura 4.16) [2].

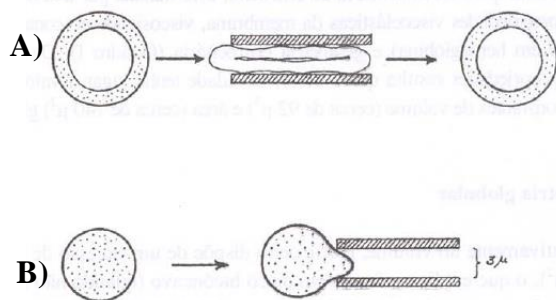


Figura 4.16 - Representação da travessia dos setores mais estreitos da microcirculação, com cerca de 3μ de diâmetro, por discócitos e esféricitos. Um glóbulo vermelho normal (A) adapta-se relativamente bem às dimensões daqueles microvasos ou fendas, ao contrário dos esféricitos (B) cuja reduzida relação área/volume (devido a hiper-hidratação) impede a deformação necessária à sua passagem. Adaptado de [2].

ii) – Fator das 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 DFert é representada por uma estrutura diferenciada, constituída pelas 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 (ver anexo I) [2, 3, 5].

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 [2, 3, 5].

Em termos biofísicos, poder-se-á dizer que a viscoelasticidade 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 GV pode ser modulada por fatores endógenos, dependentes do metabolismo e do estado ou tipo de Hb intraglobular [2, 3, 5].

A hiperosmolaridade sanguínea e a acidémia subjacentes à isquémia regional serão causas adicionais de maior rigidez eritrocitária, talvez relacionadas com a irregularidade da superfície globular, observada naquelas condições [2, 3, 5].

iii) – Fator da η interna: a elevada fluidez interna do GV é devida à Hb que, existindo sob a forma de uma suspensão paracristalina de baixa η , não impõe restrições significativas à DFert [2, 3, 5, 59].

Em contrapartida, se a Hb existisse como uma solução verdadeira, exibiria valores de η cerca de 10.000 vezes superiores. Essa característica explica como as causas que alteram a concentração da Hb globular possam originar variações importantes da η e, conseqüentemente, da DFert. É o que sucede, por ex.º, na desidratação globular, em que o aumento da CHCM para valores próximos de 38 g/dL é acompanhado por marcada elevação da η interna [2, 3, 5, 60].

A influência do estado físico da Hb na DFert é ainda influenciada por algumas formas anormais, como a Hb C e a Hb S, que, ao se predisporerem à gelificação ou cristalização homogêneas do meio intraglobular, aumentam a rigidez dos GVs e elevam a η interna e sanguínea. GVs naquelas condições estão obviamente em risco de fragmentação intravascular precoce, bloqueando ainda a circulação nos microvasos [2, 3, 5].

4.3.3.1 Métodos de Determinação

A grande diversidade de técnicas disponíveis reflete a persistente dificuldade em dispor de um método que quantifique com precisão e de rotina a DFert [2, 3, 5].

Referem-se os seguintes:

Filtração Globular

É, além do mais simples, o processo mais demonstrativo, já que se fazem passar os GVs através de filtros com poros de diâmetros equivalentes (5μ) aos dos capilares mais estreitos *in vivo* (conforme a Figura 4.17).

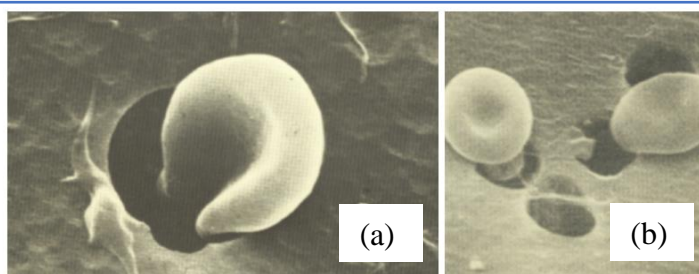


Figura 4.17 - Imagem de microscopia eletrônica de glóbulos vermelhos adjacentes a poros de um filtro “Nucleopore”. Os poros têm 5μ de diâmetro (a). Observa-se um glóbulo vermelho a deformar-se para atravessar o poro (b); os glóbulos vermelhos sem capacidade de deformação não atravessam os poros do filtro. Adaptado de [3].

Contudo, esta técnica apresenta condicionantes a ser tidas em conta (por ex^o, condições da filtração, tipo de filtro, meio de suspensão e processo de determinação). São três as principais variantes técnicas disponíveis: pressão constante, fluxo constante ou pressão e fluxo variáveis. Nos sistemas de pressão constante (positiva ou negativa) é medido o fluxo médio obtido. No sistema de fluxo constante é medida a pressão exercida pela suspensão eritrocitária sobre o filtro [2, 3, 5].

No sistema com pressão e fluxo variáveis é medido o tempo de filtração da amostra através do filtro, por ação da gravidade [3].

É de mencionar ainda, como método de avaliação, o tempo de filtração de cada GV através de um único poro com diâmetro fixo. Esta técnica, que teoricamente seria a mais correta, requer equipamento sofisticado e dispendioso, pelo que quase não passou da fase de protótipo. Talvez a mesma possa servir de princípio teórico para automatização futura [2, 3, 5].

- **Elastometria (sucção por micropipeta):** baseia-se na medição da pressão (estabelecida por vácuo) requerida para aspirar cada GV ou parte da sua membrana através de uma micropipeta em vidro com diâmetro interno, respetivamente, de 2 a 5 μm ou 1 a 2 μm [2, 3, 5].
- **Hemólise Osmótica:** constitui um dos métodos clássicos da hematologia: utiliza soluções hipotónicas, sendo os resultados da hemólise expressos em função da osmolalidade do meio. Este processo dispõe de um equipamento informatizado que mede o módulo de elasticidade membranar [2, 3, 5].
- **Reoscopia (observação ao microscópio ótico):** é utilizado um reoscópio (constituído por um viscosímetro de cone-prato, acoplado a um microscópio); os GVs suspensos em meio muito viscoso (por ex.^o dextrano) são observados ao microscópio sob as diferentes forças de cisalhamento induzidas no viscosímetro [2, 3, 5].
- **Ectacitometria (difusão da luz):** é utilizado um feixe laser projetado sobre a suspensão eritrocitária, que está sujeita a forças de cisalhamento por um viscosímetro (cilindro coaxial ou cone-prato). A DFert é avaliada (semi-quantitativamente) em função dos eixos da imagem projetada; à medida que o GV se deforma a imagem varia de forma circular a elíptica, ao que corresponde um do eixo longitudinal [2, 3, 5].
- **Viscosimetria:** avalia a η_{SG} que é determinada, entre outros fatores, pela DFert. Desde que se eliminem ou mantenham constantes esses fatores (Hct, η_{PL} e AGert) o valor

obtido para a η corresponde, ainda que sem grande precisão, à DFert; quando esta diminui, a η SG total aumenta [2, 3, 5].

- **Centrifugação lenta:** baseia-se na relação que existe entre a DFert e a capacidade dos GVs se empilharem quando submetidos a uma força de centrifugação. Todavia, os resultados obtidos não parecem ter a validade que se atribuía originalmente [2, 3, 5].
- **Difratometria:** obtém-se a imagem de difração dos GVs 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 DFert é tanto maior quanto mais se acentuar o eixo longitudinal da elipse e diminuir o seu eixo menor. Mediante este método pode ser evidenciada a existência de duas populações diferentes de GVs, uma com DFert normal e outra com DFert diminuída; nestas condições observa-se a sobreposição de uma imagem esférica com outra elíptica [2, 3, 5].

4.3.3.2 Interesse clínico

A DFert desempenha uma ação fisiológica importante em duas fases da vida do GV:

- Na migração dos reticulócitos da medula óssea para a circulação sanguínea periférica: estas células imaturas vindas da medula entram em circulação com grande seletividade: apenas as células maduras atravessam a interface endotelial através de um poro que se forma no citoplasma e que se fecha logo mal a célula entra em circulação, ficando as imaturas retidas no compartimento extravascular;

- e durante as passagens sucessivas dos GVs maduros pela microcirculação esplénica [2, 52, 59, 61].

Esta passagem é regulada pela DFert: os precursores eritroides menos deformáveis ou defeituosos são impedidos de entrar em circulação e só se mantêm em circulação (período médio de 120 dias) enquanto mantiverem as capacidades de deformação. Senão, aquando da passagem pela circulação esplénica, eles são sequestrados e destruídos: esferócitos, drepanócitos e mesmo GVs envelhecidos [2, 52, 57, 61].

A capacidade da deformabilidade é, sem dúvida, o principal determinante da destruição dos GVs, mas não é analisada na rotina clínica [61].

A DFert, sendo um dos principais determinantes da vida média eritrocitária, assume grande importância em diferentes anemias hematólicas e demais patologias globulares. Adicionalmente, a DFert contribui para a redução da η SG na macrocirculação, influenciando ainda a microcirculação [2, 52, 59, 61].

As inter-relações existentes entre a DFert, a η SG e o Hct, sendo muito complexas, vêm dando relevo à noção de Hct ótimo. Na realidade, doentes com menor DFert e hiper η SG beneficiam de valores de Hct subnormais; é o que sucede, por ex.º, em algumas hemoglobinopatias em que, devido àquelas adaptações, é incrementado ao máximo o transporte e cedência de oxigênio para os tecidos. Em contrapartida, se naquelas situações for aumentado o Hct, quer por transfusão ou estimulação da eritropoiese, a hiper η SG resultante dificulta o fluxo e, conseqüentemente, diminui a oxigenação periférica [2, 59].

Quer pelas suas implicações na vida média eritrocitária (120 dias), quer pela influência que exerce na reologia do sangue, a DFert reveste-se de grande importância em patologia humana, tanto ao nível dos grandes vasos como, sobretudo, na microcirculação. É aqui que os GVs são expostos às mais variadas influências ambientais e sujeitos a riscos que podem restringir a sua capacidade de deformação e contribuir à rigidez da sua membrana [2, 59].

4.3.4 Agregação eritrocitária

A AGert é um parâmetro fundamental das propriedades reológicas do sangue. É um fenómeno reversível e dinâmico que pode ser observado tanto *in vivo* como em *in vitro* e é responsável por muito do aumento da η SG a baixas taxas de cisalhamento. A observação de valores elevados da η SG a baixas taxas de cisalhamento (fluxo mais lento, por ex.º, nas vénulas pós-capilares) é devido à reversibilidade da AGert, enquanto que a baixa η SG observada a altas taxas de cisalhamento está principalmente relacionada com a DFert [5, 39, 49, 50].

A AGert é um processo dinâmico e complexo diretamente relacionado ao fenómeno de sedimentação eritrocitária para a qual contribuem fatores celulares e plasmáticos. Contudo, o mecanismo completo reológico e biomecânico ainda é desconhecido [5].

Estão propostas duas hipóteses:

A primeira baseia-se nas propriedades de adsorção e de cruzamento dos polímeros de superfície. A agregação é característica a baixas taxas de cisalhamento e a dissociação a altas taxas de cisalhamento. Nesta hipótese os fatores essenciais à AGert são quatro ^[5]:

- propriedades reológicas dos GVs (número de células, DFert, carga superficial, morfologia);
- propriedades das macromoléculas plasmáticas que se ligam à superfície dos GVs devido ao balanço de carga elétrica entre eles, por ordem decrescente de influência: o fibrinogénio (o principal fator), a alfa-globulina e a gamaglobulina; por outro lado, a albumina e as lectinas contribuem para a redução da VS;
- propriedades do meio de suspensão (pH, T, osmolaridade, força iónica) e
- a carga da superfície do GV. Os diferentes tipos de interações, físicas e reológicas serão devidas a repulsão electrostática ^[5, 39, 49, 50].

A segunda hipótese baseia-se no conceito de exclusão ou depleção de polímero entre duas membranas de dois GVs; por outras palavras, estas moléculas de superfície não estariam presentes entre dois glóbulos. Está demonstrado que o valor do Hct tem um efeito forte e não linear na AGert ^[5, 39, 49, 50].

É facilmente previsível que a η *in vivo* seja diferente da que é determinada *in vitro*. Os efeitos da AGert sobre as propriedades de fluxo do sangue não se limitam à influência na η SG:

- em macrovasos, onde os *rouleaux* têm espaço para conseguir rodar, a AGert pode levar ao aumento de volume celular e, por conseguinte, ao aumento benéfico da η SG;
- enquanto nos microvasos cujo diâmetro pode ser pouco maior que o do GV, a AGert diminui a η SG, ao ordenarem-se os GVs no lúmen do vaso. Também a agregação no lúmen vai aumentar a camada periférica em plasma o que, pela lubrificação decorrente, melhora o fluxo sanguíneo nos microvasos ^[5, 39, 49, 50, 67].

Portanto, é nos microvasos, particularmente em condições de fluxo mais lento, que, *in vivo*, este fenómeno afeta mais a η SG ^[5, 39, 49, 50].

4.3.4.1 Métodos de determinação

Das diferentes técnicas desenvolvidas para a determinação da AGert e já mencionadas no Quadro 4.2, destacam-se ^[5, 39, 49, 50, 62, 67]:

i) **VS**: o conceito de VS foi introduzido por Robin Fahraeus em 1918 quando observou que as suspensões sanguíneas mais diluídas possuíam uma taxa de sedimentação superior [5, 29, 30, 39, 49, 50, 62, 63].

Quanto menor é o valor do Hct, menor é o nº de colisões entre os GVs, com significativo aumento da distância média entre eles. Consequentemente, o processo de sedimentação é facilitado pela ausência de obstáculos entre as partículas (neste caso GVs). Por outro lado, nos valores de Hct maiores, apesar do grande número de partículas facilitarem o processo de agregação, o processo de sedimentação é dificultado pelas colisões entre os GVs que tendem a retardar a sedimentação. Como um maior número de GVs dispostos em *rouleaux* requer mais energia para se movimentarem através de um fluido, nas suspensões onde o Hct tem um valor mais elevado, este fator, juntamente com as colisões do sistema, dificultam o processo de sedimentação e, por conseguinte, a VS aumenta [5, 39, 49, 50, 62].

A VS é um parâmetro de utilização clínica comum, vulgarizado pela técnica de Westergren. O princípio técnico consiste na medição da sedimentação globular ao fim de uma hora (até duas) ao longo da coluna vertical (transparente e com secção circular padronizada) que contém a amostra de sangue em estudo, sendo o resultado expresso em milímetros. A membrana citoplasmática dos GVs tem carga negativa devido à presença de ácido siálico, o que cria um potencial de repulsão entre os GVs, (denominado potencial zeta), que impede que os GVs se empilhem (*rouleaux*). Posteriormente, foram desenvolvidos métodos de determinação automática baseados na determinação dos perfis de sedimentação globular por transmissão luminosa com laser [5, 29, 30, 39, 49, 50, 62, 63].

A geometria da coluna utilizada também interfere no processo de sedimentação devido às colisões dos GVs entre si e com as paredes da coluna (efeito de parede) daí que, a valores de Hct maiores, a sedimentação é mais lenta [5, 39, 49, 50, 62, 63].

Este parâmetro possui uma série de limitações, tais como, falta de especificidade, sendo que a determinação da VS manual é um exame grosseiro que tem muitos interferentes. Atualmente a VS é determinada por método automático e o resultado é obtido em 20 minutos (a sedimentação é acelerada pela inclinação a 18°). O valor da VS modifica-se em relação à idade (valor maior nas pessoas de mais idade) e ao sexo (valor superior nos homens), certos fármacos e tabagismo [5, 29, 30, 39, 49, 50, 62, 63].

ii) **Método reoscópico:** fundamenta-se na percentagem de agregados formados a T constante numa suspensão de 1% de GVs em plasma ou solução ringer-albumina, depois de ter sido submetida a forças de cisalhamento num viscosímetro de cone-prato. Sob observação microscópica, a preparação é fotografada após a sedimentação globular para contagem de agregados formados em determinado período de tempo. Este princípio técnico recebeu posteriores progressos, em particular na metodologia da visualização, registo de imagem e integração dos resultados [5, 39, 49, 50, 62, 63].

iii) **Difusão da luz:** a determinação da AGert baseia-se em alterações que diversas características da suspensão sanguínea (por ex.º, espessura do meio, orientação e DFert, estado de oxigenação da Hb, presença de agregados globulares) provocam na transmissão de um feixe de luz laser incidente no meio. Adicionalmente, aquelas características são modificadas por ação de forças de cisalhamento, constantes ou variáveis. Porém, uma das limitações da técnica do sinal luminoso reside na amostra de sangue, a qual, se o Hct for normal, requer a observação em camada fina ou, em alternativa, se for utilizada uma camada espessa, o Hct tem de ser reduzido. Outro processo recorre à análise sequencial informatizada para definir diversos parâmetros da AGert, os quais são obtidos a partir de amostras sujeitas a um campo gravitacional atravessado por luz laser [5, 39, 49, 50, 62, 63].

iv) **Ultrassons:** a utilização de ultrassons para determinação da AGert é fundamentada nas características do sinal acústico refletido pelo sangue, sendo condicionada pela frequência do som incidente, concentração celular, volume e interações verificadas na amostra. A formação de agregados eritrocitários é interpretada a partir do registo obtido por um analisador ultrassónico. Numa variante desta técnica (ecografia), o sinal acústico (eco) reflete a espessura e interpreta as características do meio em observação, em função do tempo decorrido após a emissão ultrassónica [5, 39, 49, 50, 62, 63].

v) **Centrifugação:** a agregação globular é detetada automaticamente num sistema fechado, em função da sedimentação dos GVs num determinado período, pelo registo da intensidade luminosa que atravessa a amostra em observação sob centrifugação lenta [5, 39, 49, 50, 62, 63].

vi) **Método de agregometria com fluxo oscilatório:** simula o mecanismo de agregação globular nas condições de perfusão vascular, através de um programa automático regulável [5, 39, 49, 50, 62, 63].

4.3.4.2 Interesse clínico

A VS traduz a AGert e é um parâmetro clínico de rotina, marcador global e indireto de inflamação. A AGert aumenta na generalidade das situações patológicas, em especial nas que decorrem com inflamação, devido ao aumento de determinado tipo de proteínas no plasma. O valor da VS é tanto maior, quanto mais acentuada for a tendência para a agregação globular (o que se traduz numa diminuição da altura da coluna). Além de outros fatores, a VS é também afetada, em relação inversa, pelo Hct [67].

4.3.5 Viscosidade sanguínea durante a coagulação

Durante o processo de coagulação, o sangue passa de uma fase líquida para uma fase sólida em gel. Estas alterações refletem-se numa mudança progressiva na η_{SG} em que se pode definir o ponto de gelificação, o tempo até o ponto de gelificação, a viscosidade máxima do coágulo e o tempo de meia-desintegração do coágulo, como está demonstrado na Figura 4.18 [53].

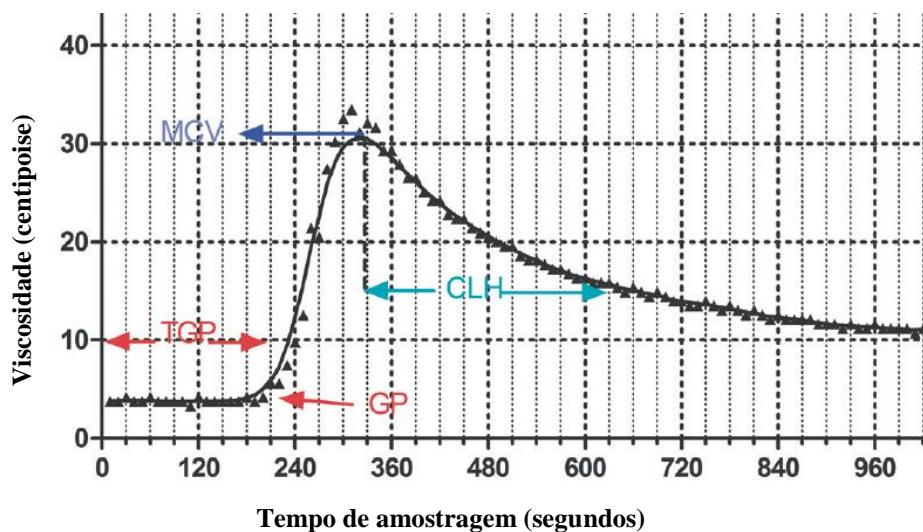


Figura 4.18 - Variação da viscosidade durante a coagulação do sangue total. Gráfico temporal da média das medições em estudo da viscosidade sanguínea durante procedimento experimental de formação de coágulo com parâmetros derivados da viscosidade em que: CLH - tempo de meia-desintegração do coágulo; GP - ponto de gelificação; MCV - viscosidade máxima do coágulo; TGP - tempo até o ponto de gelificação. No tempo zero corresponde o valor da viscosidade basal do sangue total. Adaptado de [53].

O valor da η_{SG} durante a fase líquida da coagulação do sangue (no tempo zero, antes do ponto de gelificação) pode ser definido como a η_{SG} basal. Sendo o ponto de gelificação o ponto de transição entre a fase líquida e a fase de gel do sangue, o tempo de gelificação é definido como o tempo (em segundos) desde a viscosidade basal até à gelificação, e a viscosidade máxima do coágulo é definida como o ponto de pico da viscosidade do coágulo [53].

Em termos físicos rigorosos, durante o processo de coagulação o sangue muda as suas propriedades físicas do estado de um fluido viscoelástico pré-gel para um sólido viscoelástico e o ponto de transição entre essas duas condições físicas é então definido como o ponto de gelificação. Antes de alcançar este ponto, o sangue reage às mudanças na taxa de cisalhamento como um fluido não newtoniano, exercendo as suas propriedades viscosas; após o ponto de gelificação, o coágulo em formação sob condições de fluxo manifesta tanto as propriedades de um fluido (viscosidade), quanto de um sólido (elasticidade), e essas características mistas recebem o nome de propriedades viscoelásticas do coágulo ^[53].

A taxa de cisalhamento é um fator importante no processo de coagulação do sangue. A adesão e ativação das plaquetas dependem fortemente da mesma e a formação de trombina aumenta em condições de alta taxa de cisalhamento ^[53].

O tempo necessário para converter o fibrinogénio numa rede eficiente de fibrina que estabiliza o tampão plaquetário (geralmente definido como "tempo de coagulação") é um parâmetro importante na medicina, estando associado à ocorrência de eventos tromboembólicos (se encurtado) ou sangramentos (se prolongado). Fatores associados a um tempo de coagulação encurtado incluem doenças protrombóticas congénitas e aumento da atividade dos fatores de coagulação, como observado em casos de diabetes *mellitus* e outras condições ^[53].

Fatores associados a um tempo de coagulação prolongado incluem distúrbios congénitos de coagulação, como a hemofilia, consumo adquirido de fatores de coagulação, como na coagulopatia induzida por trauma e na cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, e o uso de medicamentos específicos, como a varfarina, inibidores diretos da trombina e heparina ^[53].

A avaliação do ponto de gelificação e do tempo até o ponto de gelificação, através de viscosimetria direta cone-placa, pode ter uma importância clínica relevante devido à associação que existe entre esse tempo e o tempo de ativação da tromboplastina parcial, depois comparável com o intervalo normal de tempo de ativação da tromboplastina parcial ^[53].

4.3.6 Monitorização da coagulação

A monitorização da coagulação (do sangue total, de viscosidade basal, até ao coágulo) é fundamental para diagnosticar deficiências que causam hemorragias, orientar terapias hemostáticas durante por ex.º procedimentos cirúrgicos, e estimar o risco de hemorragia ^[64].

Na avaliação da hemostasia na rotina clínica, utilizam-se a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial ativada, a razão normalizada internacional, o doseamento de fibrinogênio, D-dímeros, e se necessários, o tempo de trombina e doseamentos dos fatores da coagulação, entre outros; em situações especiais, o teste de agregação plaquetária e o tempo de hemorragia (que está em desuso). Contudo, estas análises clínicas laboratoriais frequentemente utilizadas possuem valor limitado devido à incapacidade de identificar a firmeza do coágulo, além da demora na obtenção dos resultados [64].

Em alternativa a estes testes, foram desenvolvidos os testes de avaliação global da hemostasia, representados pelas técnicas tromboelastografia e a tromboelastometria rotacional:

- **Tromboelastografia (TEG)**: utiliza uma amostra de sangue total citratado, coletada por punção venosa periférica. O teste é realizado a 37°C, refletindo as condições fisiológicas do doente. Durante o procedimento, o sangue é colocado num copo cilíndrico aquecido que oscila, permitindo a avaliação da formação, estabilização e dissolução do coágulo [65].

- **Tromboelastometria rotacional (ROTEM)**: desenvolvida nos anos 1990, é uma evolução da TEG, oferecendo maior resistência a vibrações e permitindo análises simultâneas utilizando reagentes, inibidores e ativadores específicos para acelerar os resultados e identificar diferentes distúrbios da coagulação. Avalia de forma abrangente e dinâmica o processo de formação do coágulo, incluindo a cinética inicial de geração de trombina, estrutura máxima de fibrina e polimerização para dissolução do coágulo [66].

Ambos analisam as características viscoelásticas do sangue coagulado a partir de uma amostra de sangue total, após receber a adição de substâncias ativadoras da coagulação, a qual é submetida a baixas tensões de cisalhamento. Os testes viscoelásticos tornaram-se, recentemente, uma ferramenta para diagnosticar e manipular adequadamente as alterações da coagulação por serem especialmente úteis em situações clínicas que envolvem sangramentos ativos graves, como em doentes com trauma, cirurgias cardíacas ou transplantes hepáticos. A monitorização perioperatória da coagulação é fundamental para estimar o risco de sangramento, diagnosticar deficiências causadoras de hemorragia e guiar terapias hemostáticas durante procedimentos cirúrgicos de grande porte. Estes testes também permitem uma avaliação rápida e qualitativa da coagulação, orientando a terapia transfusional de forma adequada [64, 65, 66].

5 Alterações da Reologia do Sangue

Sendo o sangue um meio heterogêneo e variável, composto por células e plasma, com inerentes características inconstantes desses dois componentes (as células podem ser mais ou menos numerosas e o plasma contém níveis flutuantes de certas moléculas de grande tamanho, como o fibrinogênio) e, o próprio vaso sanguíneo, nas suas alterações e/ou disfunções, afetar igualmente o fluxo sanguíneo, é evidente que todas essas variações influenciam significativamente as condições de fluxo do sangue e contribuem como fatores de alteração da hemorreologia, ou fisiológica, ou patologicamente [20].

5.1 Fatores fisiológicos

5.1.1 Ritmo circadiano

Assim como outras variáveis fisiológicas, também a reologia do sangue obedece ao ritmo circadiano em que a η SG se vai alterando ao longo do dia [25].

A variação circadiana da η SG, que se correlaciona não só com a mudança no Hct ao longo do dia, mas também com as alterações dos níveis de proteínas plasmáticas, como o fibrinogênio ou a interleucina-6, é um aspeto importante da η SG. Como a η SG aumenta exponencialmente em baixas taxas de cisalhamento com o aumento do Hct e dos níveis de proteínas plasmáticas, a variação percentual da η média do sangue na menor taxa de cisalhamento pode variar entre 62 e 136% [25].

O ritmo circadiano pode também explicar a maior incidência de síndromes coronarianas agudas e acidentes vasculares cerebrais (AVCs) nas horas da manhã. Isto também pode explicar a razão pela qual a eficácia dos trombolíticos varia durante o dia [25].

5.1.2 Temperatura

A T ambiental exerce um papel importante na η SG, que tende a aumentar com o decréscimo da T, no entanto, não se apresenta uma η absoluta a determinada T. O contributo para o aumento η SG faz-se pelo aumento da η PL [10, 56].

Os testes *in vitro* demonstram igualmente grandes diferenças nos resultados de VS e Hct conforme a T ambiente, pelo que é sempre um fator a controlar e padronizar [43, 67].

Baixas T diminuem a VS [24].

Também a T corporal no exercício físico altera os parâmetros hemorreológicos, por ex.º aumenta o volume plasmático e a hemólise dos GVs mais envelhecidos e, por isso, mais rígidos. O exercício acelera assim o mecanismo da destruição destas células pela necessidade acrescida de perfusão e da DFert para a melhoria da rapidez de oxigenação muscular [60].

A η varia, portanto inversamente com a T, seja corporal seja ambiente [76].

Um estudo japonês observou que a η SG aumenta aquando da toma de um banho em água a 42 graus Celsius, com imersão até às axilas durante pelo menos 10 minutos. T inferiores a 42 graus não provocaram alterações significativas. Embora essas alterações na η SG tenham ocorrido rapidamente em pessoas saudáveis, o impacto em idosos ou em doentes com arteriosclerose pode ser mais grave, aumentando o risco de problemas circulatórios ou AVCs relacionados com o banho. Assim, conclui-se que banhos a T superiores a 42 °C podem ser perigosos, especialmente para populações vulneráveis [77].

5.1.3 Exercício físico

Vários estudos já provaram os benefícios do exercício físico sobre a reologia do sangue.

Com efeito, o exercício físico regular entra em protocolos terapêuticos de doenças vasculares isquémicas por melhorar o fluxo sanguíneo através da diminuição da η PL. Cada vez há maior interesse clínico nas determinações dos parâmetros da η SG ao longo da reabilitação cardiovascular com exercício físico. Também na doença coronária os doentes apresentam diminuição da η PL após reabilitação com exercício físico regular. Nos diabéticos, que apresentam risco acrescido de DCV, o exercício físico está indicado por melhorar as propriedades reológicas do seu sangue [63, 64, 65, 66, 67].

Estes efeitos fazem-se sentir após um treino regular e o exercício. No entanto há um fenómeno de hemoconcentração (que aumenta a η PL, o Hct e a AGert) como efeito agudo no início de cada exercício. Trata-se de uma reação complexa, ainda por explicar completamente, que depende do treino do indivíduo, do estado nutricional e da hidratação, mas que vai desaparecendo ao longo do exercício [68, 69, 70, 71, 72].

Vários estudos também provaram que os atletas têm uma η SG diminuída em relação a indivíduos sedentários, contudo treinos excessivos levam ao aumento do Hct e da η PL (apesar de não alterar a AGert e a DFert), devido, talvez, a desidratação (perda de água do plasma) continuada e depleção de ferro, a longo prazo. Começar um exercício físico sem o aporte de

água suficiente, leva nesse momento à redução dramática do volume de sangue e de plasma, aumenta o Hct, a osmolalidade plasmática, a η PL e a quantidade de proteínas plasmáticas, e aumenta dramaticamente a AGert e a rigidez do GV. A ingestão de água antes do exercício previne todos estes efeitos [68, 69, 70, 71, 72].

Como a performance desportiva depende da capacidade de transporte de oxigénio aos músculos esqueléticos que estão a ser utilizados, atletas profissionais, para aumentarem o Hct, recorrem ao treino a altas altitudes, transfusões sanguíneas ou eritropoietina. Recentemente a eritropoietina passou a constar na lista de Doping [68, 69, 70, 71, 72, 73].

O estado nutricional do atleta também tem grande influência sobre a sua performance: 6g/dia durante 3 semanas de óleo de peixe rico em ómega-3 aumenta a flexibilidade do GV, melhora as propriedades do sangue e aumenta a capacidade aeróbica [68, 69, 70, 74].

O pequeno-almoço também é importante: um pequeno-almoço de cerca de 500Kcal (cerca de 9% proteínas, 27% lípidos, 64% glúcidos) diminui a rigidez do GV, previne a diminuição da DFert e o aumento da η PL no treino intensivo [68].

Certos minerais são igualmente relevantes na performance dos atletas: o zinco e o ferro. O zinco *in vitro* aumenta a DFert. Nos GVs de atletas artificialmente enrijecidos, o zinco geralmente está diminuído e, nestes, a η SG está aumentada e a DFert diminuída. *In vivo*, nos atletas que tomam suplemento em zinco, a DFert está melhorada e conseqüentemente também a η SG. Tanto *in vivo* como *in vitro* o zinco diminui a AGert [68].

O ferro é também essencial em atletas de elite: o treino intensivo leva à depleção de ferro (por vezes até ao aparecimento de anemia), associada ao aumento da η PL e da AGert, o que diminui a performance. Muitos atletas, então, aumentam os níveis da sua ferritina plasmática com suplementos nutricionais em ferro [68].

5.2 Fatores patológicos

5.2.1 Desidratação

Estudos indicam que existe uma associação entre desidratação e AVCs. A desidratação é geralmente avaliada através da análise de osmolaridade plasmática, é usualmente encontrada em doentes após AVC e está associada ao agravamento da evolução clínica, incluindo o

aumento da morbidade e mortalidade. Na fase inicial do AVC, a alteração do estado de hidratação pode ser consequência de uma menor ingestão hídrica voluntária, ou devido à presença de disfagia orofaríngea (dificuldade em engolir) [58].

O uso de diuréticos por doentes com disfagia orofaríngea grave, que utilizam espessantes (aumentam a consistência do alimento para facilitar a deglutição), foi considerado fator de risco para a desidratação, demonstrando que as alterações no padrão de deglutição podem comprometer a ingestão hídrica adequada para compensar os efeitos de eliminação do diurético [60].

Diretrizes clínicas enfatizam a importância da hidratação após o AVC, uma vez que a desidratação pode aumentar a η SG e ocasionar a diminuição do fluxo intravascular. Além disso, a desidratação está associada ao aumento do risco de tromboembolismo venoso e com o agravamento da evolução clínica durante o internamento hospitalar [60].

5.2.2 Tabagismo

Têm sido identificadas diversas anomalias hemorreológicas nos fumadores crônicos, com destaque para o aumento do Hct, η SG, rigidez eritrocitária, fibrinogênio e η PL [10, 58].

A gravidade destas anomalias é proporcional ao nível do consumo individual e à percentagem de carboxihemoglobina, revertendo progressivamente aos valores dos não fumadores, após suspensão tabágica. O desenvolvimento precoce de algumas destas alterações hemorreológicas é induzido pelo excesso de monóxido de carbono e sugere a intervenção de mecanismos de stress oxidativo implicados na formação de produtos de oxidação proteica e lipídica com atividade anómala [78, 87].

5.2.3 Patologias

Sendo a DFert, um dos principais determinantes da vida média do GV e um fator contributivo para a redução da η na macrocirculação, esta assume grande importância nas patologias em que se encontra alterada, e que podem dividir-se em situações hematológicas e não-hematológicas [2].

Nas doenças hematológicas essas alterações podem estar relacionadas com [2]:

- a forma do GV: por ex.º, esferocitose, macrocitose, drepanocitose;
- a membrana do GV: por ex.º, idade, anticorpos, corpos de Heinz;

- o conteúdo do GV: por ex.º hemoglobinopatias, talassémias, enzimopatias, parasitas.

Muitas destas alterações evoluem sob a forma de uma anemia hemolítica. Em todas as doenças há diminuição da vida globular média devido à sequestração precoce pelo baço e há hiperηSG [2].

No caso de doenças não-hematológicas, estas podem ser:

- Agudas (AVCs, enfarte do miocárdio, situações pós-cirúrgicas, choque, outras);
- Crónicas (vasculopatia arterial periférica, diabetes *mellitus*, insuficiência coronária crónica, contraceptivos orais, tabagismo, stress, depressão, outras) [2].

Em ambos os casos, a hipoxia tecidual desempenha uma ação eventualmente relevante. Geralmente, na situação aguda, o aumento da rigidez do GV é mediado essencialmente pelo plasma. Pelo contrário, na situação crónica, a causa da rigidez globular parece ser de causa intrínseca à membrana globular. Todas estas situações levam à hiperηSG [2].

Existem outras causas de hiperηSG, a seguir enunciadas no Quadro 5.1 [2, 56, 74, 75, 77].

Quadro 5.1 – Causas celulares e plasmáticas que originam hiperviscosidade sanguínea. Adaptado de [2, 56, 74, 75, 77].

Causas celulares	Causas plasmáticas
Aumento do número de GV (policitemia) ou leucócitos (leucemia);	Mieloma múltiplo;
Aumento da AGert por elevação do fibrinogénio (choque) ou por aumento das globulinas (em número ou peso molecular);	Macroglobulinémia de Waldenström;
Diminuição da DFert drepanocitose, esferocitose, hemoglobinopatias e diabetes [2].	Elevação de proteínas normais em situações agudas ou crónicas: por ex.º Diabetes <i>mellitus</i> [58, 79, 80, 81], infeções, neoplasias, ansiedade, “stress”, depressão, obesidade [82], hipotermia [2].

Grande parte do desenvolvimento mais recente na Hemorreologia tem sido motivado pela necessidade de elucidar os mecanismos que originam as DCVs trombóticas [25, 56].

A monitorização das alterações reológicas do sangue faz-se, não só em doentes com isquemia cerebral e do miocárdio, arteriopatia periférica, síndrome de Raynaud, doença coronária, doença arterial crónica periférica, doença coronária oclusiva, e outras, como em

doentes diabéticos e hipertensos. Está comprovada a utilidade das determinações reológicas do sangue em doenças como depressão, obesidade, ansiedade e stress, já que, em todas as situações, a η SG está aumentada, devido ao aumento do Hct e do fibrinogénio [2, 57].

A rigidez eritrocitária correlaciona-se com o número de lesões vasculares e fatores de risco acumulados, por ex.º hipertensão arterial, obesidade, diabetes, dislipidemia, tabagismo, e hiperuricemia, sendo aparentemente influenciada pela extensão das lesões das paredes vasculares [2].

Há ainda outros fatores de risco da hiper η SG que clinicamente são tidos em conta: a idade (aumenta o fibrinogénio e diminui a DFert), o tabagismo e uso de anticoncepcionais orais porque aumentam o fibrinogénio e o Hct [2, 25, 57].

5.3 Abordagem terapêutica em hemorreologia

A hiper η SG resulta em deficiências significativas no fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, na distribuição de oxigénio às células. Dependendo da sua extensão e localização, pode levar à isquemia aguda ou crónica. Depois do diagnóstico, modificar as propriedades hemorreológicas é, portanto, uma estratégia clínica essencial para abordar as diversas situações patológicas [2, 57].

Após o diagnóstico, a correção da hiper η SG pode ser realizada através da intervenção nos seus diversos componentes, utilizando abordagens físicas [49], nutracêuticas [74, 87, 88, 89], e farmacológicas que, de forma breve, se referem:

5.3.1 Terapias físicas

Os tratamentos por processos físicos incluem:

- Hemodiluição isovolémica:

é uma terapia a nível hospitalar fácil, segura, e com rápida melhoria do doente: os efeitos são visíveis apenas após 6 horas de tratamento; baixa o valor do Hct e melhora o fluxo sanguíneo. Basicamente, trata-se da adição ou mistura de soluções acelulares ao sangue do doente com o objetivo de substituir parte do volume circulante, em circulação extracorporal [49].

- Plasmaferese:

consiste na remoção de para-proteína e fibrinogénio por um aparelho que separa as células através de um fluxo de sangue contínuo do doente. Também melhora a DFert. É usado em doentes com isquemia tecidual já severa^[49].

- Flebotomia:

faz-se quando a hiper η SG é apenas devida a um aumento de Hct: faz-se uma incisão com uma lanceta (flebótomo) numa veia para proceder a uma sangria^[24, 27, 59].

- Hemorragia (Descompressão Venosa):

é raramente utilizado, mas em alguns contextos de hipercoagulabilidade ou distúrbios circulatórios graves, pode ser necessário. Consiste na libertação de pressão venosa por técnicas especiais, melhorando o retorno venoso e a circulação periférica porque, ao aliviar a pressão sobre o sistema venoso, melhora-se o fluxo sanguíneo, o que pode resultar na diminuição da η SG, facilitando o transporte de oxigénio e nutrientes^[90].

- Terapias de Ultrassom (Ultrassonografia Terapêutica ou Microondas):

especialmente em contextos de tratamento de trombozes ou condições relacionadas, pode ajudar a reduzir a η SG porque promove a dissolução de coágulos sanguíneos e melhora assim a circulação periférica^[91].

- Oxigenoterapia Hiperbárica:

envolve respirar oxigénio puro em uma câmara pressurizada. Embora seja usada principalmente para tratar condições como intoxicação por monóxido de carbono e feridas crónicas, também tem implicações para a viscosidade η SG porque a administração de oxigénio sob pressão pode melhorar a circulação sanguínea e reduzir a η , ao facilitar a oxigenação e a dissolução de gases no plasma, o que resulta num fluxo sanguíneo mais eficiente^[92].

- Terapia de Compressão (Meias de Compressão ou Dispositivos Pneumáticos):

dispositivos de compressão pneumática, como meias de compressão ou bombas de compressão intermitente, são frequentemente usados para tratar insuficiência venosa crónica e para prevenir trombose venosa profunda em doentes de risco porque ajudam a melhorar o

retorno venoso, promovendo a circulação sanguínea e reduzindo a estase sanguínea, o que pode impactar a η SG ao diminuir a formação de coágulos e melhorar o fluxo sanguíneo [93].

- Cromoterapia ou Terapia com Luz:

em alguns estudos experimentais recentes, a cromoterapia (tratamento com luz) tem sido investigada como uma forma de reduzir a η SG. Usando luz infravermelha ou laser de baixa intensidade, essa terapia pode melhorar a microcirculação e reduzir a η SG porque a luz pode aumentar a flexibilidade dos GVs, reduzir a η PL e melhorar a microcirculação. Essa abordagem ainda é experimental e não amplamente aplicada na clínica [94].

- Tratamentos de Filtração de Sangue:

em casos específicos de síndrome nefrótica ou distúrbios renais que resultam em excesso de proteínas no sangue (hiperproteinemia), alguns tratamentos como a filtração de sangue (semelhante à diálise) podem ser realizados. Essa terapia remove proteínas plasmáticas excessivas, o que pode influenciar a η SG. A filtração extracorpórea remove substâncias viscosas do sangue, melhorando a fluidez sanguínea ao reduzir a concentração de proteínas, o que tem um impacto na η PL [95].

- Terapias de Recalibração da Coagulação:

embora este não seja um tratamento físico "puro", estratégias de recalibração da coagulação, com o uso de inibidores da trombina ou anticoagulantes (heparina, rivaroxabano), podem ser aplicadas como parte da gestão de distúrbios trombóticos ou de risco trombótico porque a inibição da trombina e da formação de fibrina pode diminuir a η SG ao reduzir a agregação plaquetária e o número de coágulos [96].

5.3.2 Nutracêuticos

Os efeitos benéficos de determinados nutracêuticos também estão estudados na melhoria das propriedades reológicas do sangue, comprovados essencialmente na diminuição da η SG, tanto na prevenção como no tratamento de doenças (arteriais, venosas e vasculares, como por ex.º as DCV), são enunciados de forma breve no Quadro 5.2 [74, 87, 88, 89, 90].

Quadro 5.2 - Nutracêuticos com efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [74, 88, 89, 90].

Nutracêutico	Alimento onde está presente	Mecanismo de ação sobre a viscosidade sanguínea	Efeito na viscosidade sanguínea
Flavonoides (quercetina e rutina)	Frutas (citrinos, maçãs, uvas), chá verde, cebola, vinho tinto, cacau	Inibem a formação de metabolitos que são formados sob stress oxidante e foto-oxidante do eritrócito, diminuindo os efeitos que interferem com os constituintes membranares e a hemoglobina. Também inibem a agregação plaquetária, aumentam a fluidez do sangue, reduzem a viscosidade ao melhorar a circulação periférica [88].	Diminuem a viscosidade plasmática e agregação eritrocitária; aumenta deformabilidade eritrocitária
Ômega-3 (Ácidos gordos EPA/DHA)	Peixes gordos (salmão, sardinha, atum), óleo de linhaça, nozes	Inibem a agregação plaquetária e reduzem a inflamação, melhorando a circulação e fluidez sanguínea; recomendado 500mg/dia em indivíduos com fatores de risco, mas sem doença cardiovascular; 800-1000mg/dia no caso de doença cardíaca [74].	Diminui a agregação eritrocitária; aumenta deformabilidade eritrocitária
Fitosteróis (b-sitosterol, campesterol e estigmasterol)	Óleos vegetais, abacate, nozes, sementes, legumes	Inibem a absorção de colesterol no intestino, reduzindo os níveis plasmáticos de lipídios, melhorando a viscosidade do sangue [89].	Diminuem a viscosidade plasmática e agregação eritrocitária.
Vitamina C (ácido ascórbico)	Frutas cítricas, kiwi, morango, pimentão, bróculos	Atua como antioxidante, reduzindo o stress oxidativo, e pode melhorar a flexibilidade dos glóbulos vermelhos. Diminui os níveis de fibrinogénio no plasma [89].	Diminui a viscosidade plasmática e melhora a deformabilidade eritrocitária
Alicina / Alina / Dissulfeto de Alilpropil	Alho (fresco, em pó, óleo de alho)	Tem efeito anticoagulante, melhora a circulação sanguínea e reduz a viscosidade sanguínea através da inibição da agregação plaquetária; diminui a viscosidade plasmática porque diminui o nível de fibrinogénio no plasma [89].	Diminui a viscosidade plasmática e a agregação eritrocitária
Astaxantina (carotenóide, pigmento avermelhado)	Algas, crustáceos (camarão), salmão, truta	Potente antioxidante, reduz a oxidação das lipoproteínas, melhora a fluidez sanguínea ao reduzir a viscosidade plasmática. A ingestão de 6mg/dia diminui após 10 dias a viscosidade sanguínea [89, 90].	Diminui a viscosidade plasmática
Tocoferol (Vitamina E)	Nozes, sementes, vegetais de folhas verdes, óleos vegetais	Atua como antioxidante, prevenindo o acúmulo de plaquetas e melhorando a fluidez do sangue ao reduzir a viscosidade [89, 90].	Diminui a viscosidade plasmática e melhora a deformabilidade eritrocitária
Tocotrienol	Óleo de palma, arroz, cevada, aveia	Aumenta a flexibilidade da membrana do eritrócito. Reduz a agregação plaquetária e melhora a circulação, atuando também como antioxidante [89].	Aumenta deformabilidade eritrocitária

5.3.3 Fármacos

Faz-se uma breve apresentação dos fármacos que têm efeito mais expressivo sobre a η SG, de acordo com a Classificação Farmacoterapêutica do CIM do *Infarmed* [97].

Dos fármacos pertencentes ao Grupo 4 – Sangue, sistematizam-se nos quadros seguintes, 5.3 ao 5.8, os subgrupos [97]:

4.3 — Anticoagulantes e antitrombóticos:

4.3.1 — Anticoagulantes:

4.3.1.1 — Heparinas (Quadro 5.3);

4.3.1.2 — Antivitamínicos K (AVKs) (Quadro 5.3);

4.3.1.3 — Antiagregantes plaquetários (Quadro 5.4);

4.3.1.4 — Outros anticoagulantes (Quadro 5.5).

4.3.2 — Fibrinolíticos (ou trombolíticos) (Quadro 5.6).

4.4 — Anti-hemorrágicos:

4.4.1 — Antifibrinolíticos (Quadro 5.7).

4.4.2 — Hemostáticos (Quadro 5.8).

Quadro 5.3 – Exemplos de fármacos dos subgrupos 4.3.1.1 e 4.3.1.2 – heparinas e antivitamínicos K, com o respetivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [81, 97].

Grupo e Subgrupo	Indicação Terapêutica	Mecanismo sobre Viscosidade Sanguínea	Fármacos Exemplos
4.3.1.1 - Heparinas	Tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, prevenção de tromboembolismo em cirurgias.	Ação anticoagulante que reduz a formação de trombos, melhorando o fluxo sanguíneo e a viscosidade sanguínea. Não atua diretamente sobre a viscosidade, mas ao prevenir a formação de coágulos, pode reduzir a resistência ao fluxo sanguíneo.	Heparina sódica Enoxaparina Dalteparina
4.3.1.2 – Anti vitamínicos K	Prevenção secundária do tromboembolismo venoso, de complicações tromboembólicas em doentes com próteses valvulares cardíacas ou com fibrilhação auricular.	Inibem a síntese de proteínas coagulantes dependentes da vitamina K, (fatores II, VII, IX, X) e anticoagulantes (C e S), prevenindo a coagulação excessiva e melhorando a fluidez do sangue. Embora não afetem diretamente a viscosidade, a redução da formação de coágulos pode melhorar o fluxo sanguíneo.	Varfarina Acenocumarol

Quadro 5.4 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.3.1.3 – Antiagregantes plaquetários, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [81, 97].

Fármaco	Indicação Terapêutica	Mecanismo sobre Viscosidade Sanguínea	Parâmetro da Viscosidade Sanguínea Afetado
Troxeutina (bioflavonoide da castanha da india)	Tratamento de distúrbios circulatórios e insuficiência venosa crônica	Aumenta a fluidez do sangue ao reduzir a adesão das células endoteliais, diminuindo a viscosidade sanguínea. Como possui atividade antioxidante, ajuda a reduzir o stress oxidativo, um dos fatores envolvidos na agregação plaquetária e melhora a deformabilidade dos eritrócitos	Viscosidade plasmática e agregação e deformabilidade eritrocitária
Flunarizina	Prevenção de enxaqueca e tratamento de vertigem e disfunção vestibular - prescrito para aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e melhorar os parâmetros sintomatológicos e objetivos de insuficiência circulatória arterial periférica e cerebral.	Ao bloquear os canais de cálcio nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos, provoca uma diminuição da resistência vascular periférica, resultando em vasodilatação o que ajuda a melhorar o fluxo sanguíneo e diminui a viscosidade sanguínea de forma indireta. Inibe a agregação plaquetária que reduz a viscosidade sanguínea em situações de risco de trombose e melhora a circulação sanguínea cerebral.	Viscosidade plasmática e agregação eritrocitária
Isoxuprine	Tratamento de disfunção vascular periférica	Através da vasodilatação provoca redução da resistência vascular periférica e potencial redução da agregação plaquetária.	Viscosidade plasmática e agregação eritrocitária
Cinarizina	Tratamento de vertigem, tontura, e distúrbios vestibulares	Efeito indireto através de seu efeito vasodilatador, bloqueio da histamina, e redução da agregação plaquetária; aumentam a flexibilidade da membrana eritrocitária	Viscosidade plasmática, agregação e deformabilidade eritrocitária
Oxpentifilina	Tratamento de insuficiência arterial crônica	Melhora a microcirculação sanguínea e inibe a agregação plaquetária, reduzindo a viscosidade sanguínea; aumentam a flexibilidade da membrana eritrocitária	Viscosidade plasmática, agregação e deformabilidade eritrocitária
Blufomedil	Tratamento de má circulação e doenças arteriais periféricas	Vasodilatador periférico e antiagregante plaquetário. Efeito indireto, ao melhorar o fluxo sanguíneo e reduzir a agregação das plaquetas.	Viscosidade plasmática, agregação e deformabilidade eritrocitária
Ácido acetilsalicílico	Prevenção (também secundária) de eventos trombóticos, na doença arterial periférica, trombose venosa profunda e embolia pulmonar	Como reduz a agregação plaquetária pode diminuir a viscosidade sanguínea de forma indireta, melhorando o fluxo sanguíneo e consequentemente, todos os parâmetros da viscosidade sanguínea	Viscosidade plasmática, agregação e deformabilidade eritrocitária

Quadro 5.5 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.3.1.4 – Outros anticoagulantes, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [97].

Grupo e Subgrupo	Indicação Terapêutica	Mecanismo sobre Viscosidade Sanguínea	Fármacos Exemplos
4.3.1.4 – Outros Anticoagulantes	Usados para prevenção de trombose e embolia pulmonar , especialmente em doentes com risco aumentado de eventos trombóticos. Podem ser usados em cirurgias ou em tratamento prolongado para arritmias (como fibrilhação auricular). (DOACs -Anticoagulantes Orais Diretos)	Inibem diretamente a ação de trombina (fator IIa o Dabigatran) ou o fator Xa , essencial na formação de trombos. Essa inibição ajuda a reduzir a formação de coágulos e, indiretamente, melhora o fluxo sanguíneo ao reduzir a viscosidade. Não afetam diretamente a viscosidade, mas contribuem para menor resistência ao fluxo sanguíneo .	Dabigatran Rivaroxabano Apixabano Edoxabano Betrixabano (DOACs)

Quadro 5.6 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.3.2 - Fibrinolíticos (ou trombolíticos), com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [97].

Grupo e Subgrupo	Indicação Terapêutica	Mecanismo sobre Viscosidade Sanguínea	Fármacos Exemplos
4.3.2 - Fibrinolíticos (ou trombolíticos)	Usados para tratar acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, enfarte do miocárdio e embolia pulmonar , geralmente em casos agudos e com o objetivo de dissolver trombos formados em situações de emergência.	Atuam ativando a plasmina , uma enzima que dissolve os coágulos sanguíneos (fibrina). Essa ação reduz a obstrução dos vasos sanguíneos e melhora a circulação sanguínea , o que pode reduzir a viscosidade ao eliminar coágulos e permitir um melhor fluxo de sangue ^[78] .	Alteplase (rtPA) Tenecteplase (TNK-tPA) Retepase (rPA) Estreptoquinase Uroquinase

Quadro 5.7 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.4.1 - Antifibrinolíticos, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [97].

Grupo e Subgrupo	Indicação Terapêutica	Mecanismo sobre Viscosidade Sanguínea	Fármacos Exemplos
4.4.1 - Antifibrinolíticos	Usados para tratar sangramentos excessivos, hiperfibrinólise ou em condições como hemorragias pós-cirúrgicas e menorragia .	Inibem a fibrinólise , ou seja, previnem a dissolução prematura dos coágulos sanguíneos . Ao manter a fibrina nos coágulos, reduzem a perda sanguínea , o que pode, indiretamente, afetar a viscosidade do sangue, aumentando a estabilidade do coágulo e melhorando o controle da hemostasia.	Ácido tranexâmico Ácido aminocaproico (a Aprotinina foi retirada do mercado)

Quadro 5.8 - Exemplos de fármacos do subgrupo 4.4.2 - Hemostáticos, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [97].

Grupo e Subgrupo	Indicação Terapêutica	Mecanismo sobre Viscosidade Sanguínea	Fármacos Exemplos
4.4.2 - Hemostáticos	Usados em situações de hemorragias locais , como em cirurgias ou lesões traumáticas . Também indicados para distúrbios hemorrágicos como doenças de von Willebrand ou hemofilia .	Facilitam a coagulação , promovendo a formação de coágulos em locais de sangramento. Embora não afetam diretamente a viscosidade, ajudam a estancar o sangramento e melhoram a hemostasia , o que pode indiretamente afetar a resistência do sangue ao fluxo.	Desmopressina Fator VII recombinante Fatores de coagulação (Fatores VIII, IX)

Dos fármacos pertencentes a outros Grupos da Classificação Farmacoterapêutica sistematiza-se no Quadro 5.9 os que indiretamente afetam a η_{SG} [97].

Quadro 5.9 - Exemplos de fármacos de outros grupos farmacoterapêuticos que afetam indiretamente a viscosidade sanguínea do subgrupo 4.4.2 - Hemostáticos, com respectivo efeito sobre a viscosidade sanguínea. Adaptado de [97].

Fármaco	Grupo/Subgrupo	Indicação Terapêutica	Efeito e Mecanismo sobre a Viscosidade Sanguínea
Furosemida	Diuréticos de Ansa	Tratamento de edemas, insuficiência cardíaca, hipertensão	Aumenta a excreção de líquidos , reduzindo a viscosidade sanguínea ao diminuir o volume plasmático.
Propranolol Atenolol Metoprolol Bisoprolol Carvedilol	Betabloqueadores	Tratamento de hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca	Reduzem a resistência vascular e podem, indireta ou diretamente, afetar a viscosidade sanguínea através da diminuição do tónus vascular e do volume sanguíneo (hematócrito).
Clofibrato	Fibratos (Anti hiperlipidémicos)	Tratamento de dislipidemias, especialmente hipertrigliceridemia	Reduz a viscosidade sanguínea , especialmente em doentes com hiperlipidemia , através da redução da viscosidade plasmática devido à diminuição dos lípidos.
Espironolactona	Antagonistas da Aldosterona	Hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva	Diminui o volume plasmático e pode reduzir a viscosidade sanguínea devido ao seu efeito diurético.
Nitroglicerina, Hidralazina	Vasodilatadores	Tratamento de insuficiência cardíaca, hipertensão	Reduzem a resistência vascular periférica , podendo reduzir a viscosidade ao melhorar o fluxo sanguíneo.

6 Discussão

De todo o exposto, e em termos genéricos, pode-se constatar que o valor do Hct, diretamente relacionado à η_{SG} , é o único parâmetro laboratorial utilizado de rotina na clínica. Como o Hct representa a porcentagem de GVs no sangue, quando o Hct está elevado, há uma maior concentração de GVs no sangue o que aumenta η_{SG} tornando-o mais espesso e denso. O sangue mais viscoso flui com mais dificuldade pelos vasos sanguíneos, o que pode aumentar a resistência ao fluxo e, conseqüentemente, a pressão arterial e diminuir a perfusão em oxigênio aos tecidos [6, 16, 30, 35, 36, 45].

Por outro lado, se o Hct estiver mais baixo, é porque há menos GV em relação ao volume total de sangue. Isto resulta numa η_{SG} menor, tornando o sangue mais fluido [6, 16, 30].

Um sangue menos viscoso flui mais facilmente, mas pode transportar menos oxigênio, diminuindo também a perfusão de oxigênio nos tecidos, o que pode causar problemas em situações de demanda elevada de oxigênio pelos tecidos [35, 36, 45].

Assim, quanto maior o Hct, maior será a η_{SG} , e vice-versa. Esta relação é importante porque a η_{SG} influencia a circulação, a pressão arterial e a eficiência do transporte de oxigênio pelo corpo [3, 19, 32, 49, 50].

6.1 Aplicação da hemorreologia no diagnóstico clínico

A η_{SG} tem uma importante influência na perfusão de todos os tecidos, logo, existe um valor ótimo da η_{SG} necessário para a oxigenação tecidual e, por conseguinte, a jusante, um valor ótimo para cada um dos parâmetros hemorreológicos [25, 99].

Como as propriedades da DFert e da AGert são os principais determinantes da η_{SG} (a maior AGert e/ou a menor DFert são traduzidas em aumento da η_{SG}), a sua determinação está subestimada, pois o Hct afinal o único parâmetro revelador da η_{SG} utilizado atualmente em clínica [25, 99].

Os parâmetros hemorreológicos, essencialmente a nível do estudo da coagulação e não da viscosidade basal, são já uma ferramenta utilizada em clínica na definição de fatores de risco, rastreio e diagnóstico em situações hematológicas e não-hematológicas, patologias arteriais, venosas e vasculares:

- Diabetes [58],
- Síndromas ateroscleróticas [2, 25, 58],
- DCV [2, 25, 58, 71],
- Episódios isquêmicos e tromboembólicos [2],
- Anemias, hemoglobinopatias e outras patologias hematológicas [2].

Dentro destas afeições, encontram-se patologias responsáveis por uma elevada morbidade e mortalidade nas populações e conseqüentemente com grande impacto nos sistemas de saúde dos países [100, 101, 102, 103].

No entanto, o parâmetro de medição direta da hemorreologia num laboratório de análises clínicas é apenas o Hct, pois a η_{SG} é estimada por medição indireta de outros parâmetros, e por aplicação de fórmulas matemáticas que considera o Hct e a quantidade de proteínas plasmáticas, e não por medição direta dos valores da η_{SG} basal [58, 99].

Por ser um parâmetro do hemograma, que é uma análise de rotina, o Hct é prescrito por rotina nas análises clínicas e, quando um indivíduo apresenta valores alterados do Hct, automaticamente o médico intervém, com mais exames complementares de diagnóstico ou, na conjugação de outros dados clínicos e fatores de risco, para instituir uma terapêutica [104].

A η_{SG} constitui um fator de risco cuja importância não é ignorada pelos clínicos, mas ainda existem grandes lacunas que inviabilizam uma correta associação entre determinadas patologias e valores de menor DFert e/ou maior AGert [2].

Apesar das bases teóricas bem consolidadas, lacunas comprovam-se pela falta de estudos de investigação com correlações *in vivo*, falta de aparelhos comercializados para a clínica e de estudos epidemiológicos [2].

6.2 Papel do farmacêutico na Hemorreologia

Dado o amplo leque de áreas da profissão de farmacêutico, os seus profissionais já desempenham na atualidade algum papel na hemorreologia quer ao nível da farmácia comunitária, farmácia hospitalar, laboratório de análises clínicas, indústria e investigação [100].

Na farmácia comunitária, com o progressivo aumento de serviços prestados aos utentes já devidamente legislado, o farmacêutico pode intervir diretamente em atividades de rastreio, monitorização de terapêuticas, de aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico.

Muitas farmácias já introduziram serviços prestados que incluem de alguma forma a hemorreologia. Cada vez mais a farmácia presta um serviço, mesmo que sumário, de análises clínicas, como por ex.º o coagulograma (que contempla o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcialmente ativada e contagem de plaquetas), colesterol e lipidograma, que contribuem para o rastreio, diagnóstico e monitorização terapêutica da população [102].

A nível hospitalar, reconhece-se a importância do profissional farmacêutico que colabora com a equipa multiprofissional de saúde por ex.º para potencializar a segurança e o cuidado do doente na terapia transfusional. Os farmacêuticos também garantem que os doentes recebam a medicação adequada durante o tratamento, tais como a Alteplase de prescrição hospitalar exclusiva, que tem efeito na hemorreologia [68, 97].

Nos laboratórios de análises clínicas, os farmacêuticos realizam e interpretam exames laboratoriais que auxiliam no diagnóstico de doenças e comunicam de imediato ao médico prescriptor resultados de Hct muito elevados ou baixos e, após a devida integração clínica destes valores na ficha do doente. Na indústria dos medicamentos, é o farmacêutico que dirige tecnicamente as equipas de investigação de novos fármacos, com aplicações no âmbito da reologia do sangue [100].

Atendendo a que as aplicações clínicas e não clínicas da reologia do sangue podem ter um impacto significativo nas políticas de saúde, identifica-se uma lacuna, que representa uma oportunidade para o desenvolvimento das competências do farmacêutico nos vários níveis de intervenção.

6.3 Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo é a escassez de investigação e desenvolvimento recentes. Embora a pesquisa na área da hemorreologia tenha sido prolífica e promissora nas décadas de 1980 e 1990, e ainda tenha havido algum progresso no início deste século, observou-se uma tendência de desaceleração de publicação de conteúdos científicos deste tema nos últimos dez anos. Verifica-se, por ex.º, uma diminuição no número de edições do boletim periódico da SPHM com novas descobertas científicas nesta área [1, 3, 4].

Apesar de ser inequívoco considerar-se de grande relevância esta área, existe falta de literatura recente, nomeadamente artigos científicos, o que dificultou a realização da presente dissertação, tendo sido necessário recorrer maioritariamente a livros e artigos mais antigos.

7 Perspetivas futuras

O surgimento de novos aparelhos automatizados para medir diretamente parâmetros reológicos traz uma nova oportunidade para a hemorreologia no campo do diagnóstico, com potencial impacto na prática farmacêutica. A empresa chinesa *Succeeder* tem liderado este avanço, lançando regularmente diversificados modelos de analisadores reológicos de sangue para utilização de rotina em laboratórios de análises clínicas. É possível que ocorra uma evolução para dispositivos portáteis, adequados para uso individual ou em farmácias comunitárias, ampliando assim o papel do farmacêutico no âmbito da reologia do sangue [3, 55].

Em relação ao desenvolvimento de novos fármacos, houve recentemente avanços significativos no desenvolvimento de fármacos que afetam a reologia do sangue, mas apenas especificamente no âmbito da coagulação, e não na η SG basal. São ex.º os Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs) (o Edoxabano comercializado em 2015 e o Betrixabano em 2017). Trata-se de fármacos inibidores diretos da trombina (fator IIa) no caso do Dabigatrano e inibidores do fator Xa (os restantes) e estão indicados para tratar e prevenir a formação de coágulos sanguíneos, mas oferecem vantagens sobre os anticoagulantes convencionais, como a heparina e os AVKs, por não requererem monitorização e terem menos interações medicamentosas. Estes avanços são promissores para o tratamento de condições que afetam a reologia do sangue, como o tromboembolismo venoso e outras DCV [85].

O farmacêutico assume um papel essencial, tanto na investigação e desenvolvimento de novos fármacos capazes de modular as propriedades reológicas do sangue – uma área em que ainda existem claras lacunas terapêuticas – como na intervenção estratégica em saúde pública no rastreio e diagnóstico o mais precoce possível. A criação de programas educativos para informar a população sobre a importância da η SG e a promoção de hábitos de vida saudáveis pode contribuir de forma significativa para a prevenção de doenças crónicas, como a diabetes e as DCV, está ao alcance do farmacêutico [87, 99].

É igualmente relevante ao farmacêutico sensibilizar a população para o impacto de fatores como a obesidade, diabetes, depressão, ansiedade, stress, tabagismo e sedentarismo no aumento da η SG, os quais elevam, conseqüentemente, o risco de DCV. Neste sentido, a farmácia comunitária, devido à sua proximidade e acessibilidade, encontra-se numa posição privilegiada para direcionar e promover este tipo de intervenção preventiva e implementar estudos epidemiológicos [100].

Correlacionar dados hemorreológicos com fatores nutracêuticos, por meio de uma abordagem preventiva integrada em saúde pública, seria também valioso. Neste domínio, o farmacêutico de oficina pode desempenhar um papel fundamental, contribuindo para a promoção da saúde e melhoria dos indicadores de saúde das populações ^[100].

Em contexto hospitalar e laboratorial, o farmacêutico colabora diretamente com os médicos, incentivando a avaliação dos parâmetros reológicos do sangue em doentes com fatores de risco, permitindo uma adequação terapêutica mais precoce e eficaz, sobretudo em patologias associadas a elevada morbidade e mortalidade, onde a gestão do tempo é crítica ^[100].

Assim, atualmente, a indústria farmacêutica enfrenta uma oportunidade significativa no desenvolvimento de equipamentos, *software* e reagentes especificamente desenhados para a análise reológica do sangue em vários contextos, considerando que a hemorreologia fornece parâmetros valiosos para o diagnóstico, rastreio e monitorização de doenças que ainda hoje são das mais relevantes do ponto de vista epidemiológico ^[99].

Num futuro próximo, parece ser inevitável ajustar os protocolos terapêuticos aos novos dados clínicos fornecidos por aparelhos recentes. Além disso, torna-se um imperativo o desenvolvimento de estudos epidemiológicos que integrem e cruzem múltiplos fatores, como tabagismo, sedentarismo, exercício físico, diabetes, obesidade, stress, apneia do sono, com a determinação dos parâmetros reológicos do sangue ^[99].

8 Conclusões

A hemorreologia é a ciência que estuda o fluxo sanguíneo em todo o território vascular. O fluxo sanguíneo condiciona a fisiologia da parede do vaso de modo que o sangue e o vaso formam um único órgão ^[10, 11].

A η SG é a principal propriedade reológica implicada na patologia, em que, representando os GVs, 40-46% do volume total, são os principais responsáveis pelas propriedades reológicas do sangue, traduzidas em quatro parâmetros reológicos primordiais: Hct, η PL, DFert, e AGert ^[2, 3, 4, 5, 6, 7, 15].

As anomalias dos parâmetros reológicos do sangue têm um impacto significativo na saúde humana, sendo tanto causa, como consequência de diversas patologias, nomeadamente doenças de elevada prevalência, morbi e mortalidade como as DCV e a diabetes ^[99].

Em clínica o único parâmetro laboratorial de rotina avaliado é o Hct e está comercializado o “UltraCrit®”, dispositivo *point-of-care* de determinação por ultrassons ^[47].

A determinação direta dos valores dos restantes três parâmetros η PL, DFert, e AGert não estão incluídos em protocolos clínicos de rotina porque os aparelhos de bancada laboratoriais ainda não fornecem a sua determinação, mas recentemente na China a empresa *Succeeder* comercializa vários modelos de aparelhos automáticos de bancada de determinação destes parâmetros reológicos ^[55].

A única determinação direta da η SG faz-se a nível hospitalar, efetuada ao processo de coagulação do sangue do doente, por TEG e ROTEM, realizadas para monitorizar a coagulação sanguínea e a eficácia do tratamento anticoagulante ou antitrombótico, em unidades de cuidados intensivos, salas de cirurgia ou serviços de emergência ^[65, 66].

No tratamento, no sentido da correção da η SG, há inovação no âmbito das terapias físicas, como a Ultrassonografia e Cromoterapia, e no desenvolvimento de novos fármacos, o Betrixabano, um DOAC do Grupo dos anticoagulantes que, para prevenção de tromboembolismo venoso e tratamento de condições como a fibrilhação auricular, é alternativa aos anticoagulantes tradicionais, como a varfarina, devido à sua ação mais previsível e menor necessidade de monitorização ^[85, 86, 97, 91, 94].

No entanto, ainda existem lacunas no desenvolvimento e na aplicação clínica da hemorreologia ^[99].

Uma possível explicação para a falta de desenvolvimentos recentes na hemorreologia pode estar na falta de comercialização de aparelhos automáticos que facilitem a investigação nesta área. A ausência de *hardware* e *software* acessíveis e avançados pode ter desmotivado os investigadores, limitando assim o avanço científico neste campo.

Por se tratar de uma área promissora e em premente evolução, será crucial no futuro ampliar o papel da atividade farmacêutica na hemorreologia, particularmente ao nível do diagnóstico clínico. Nesta área, o farmacêutico encontra-se numa posição única e vantajosa para liderar a investigação e aplicar as suas competências representando uma oportunidade para melhorar os cuidados de saúde, avançar na prática profissional e oferecer uma ferramenta relevante para a saúde pública no futuro próximo ^[99, 100].

9 Referências bibliográficas

1. Silva JM, Saldanha C. Biorreologia e hemorreologia: origens e evolução. Boletim da SPHM [Internet]. 2005 [citado 2024];20(3):5-11.
2. Silva JM. Reologia do sangue: importância da deformabilidade eritrocitária [Internet]. 1977 [citado 2024]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/1123/6/17183_Reologia_sangue-1982.pdf
3. Silva JM, Saldanha C. Principais métodos de quantificação em hemorreologia clínica. Boletim da SPHM [Internet]. 2005 [citado 2024];20(4):5-20. Disponível em: <https://www.hemorreologia.com/index.php/en/dossiers/send/104-fundamentos-e-anomalias-hemorreologicas/473->
4. Silva JM. Perspectivas e importância clínica da hemorreologia – influência da deformabilidade eritrocitária. Faculdade de Medicina, Lisboa; 1984.
5. Saldanha C. Mini review on erythrocyte aggregation: basic concepts and clinical repercussions. Boletim Hemorreologia [Internet]. 2002 [citado 2024];2:1-9. Disponível em: <http://www.hemorreologia.com/index.php/en/dossiers/send/104-fundamentos-e-anomalias-hemorreologicas/471-a-mini-review-on-erythrocyte-aggregation-basic-concepts-and-clinical-repercussions>
6. Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 5th ed. Chichester: Wiley Blackwell; 2022.
7. Lanotte P, Mauer J, Fouchard J, Viallat A. The Rheology of Red Blood Cells Suspensions. Ann Biomed Eng. 2016;44(11):3524-46.
8. Sociedade Portuguesa de Hemorreologia. Estatutos e Regulamentos [Internet]. Disponível em: <https://www.hemorreologia.com/index.php/pt/estatutos-e-regulamentos/regulamento-do-boletim>
9. Manuila L. Dicionário Médico. 5th ed. Lisboa: LIDEL; 2004.
10. Boisseau M. Hemorheology and Vascular Disorders. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;30(3-4):201-9.
11. Boisseau MR. Hemorheology: Key Pathophysiological Issues. J Clin Hemorheol. 2015;30(3):291-7.
12. Abraham P, Giraudoux G, Leftheriotis G. Hemorheology and vascular reactivity. Vasc Med. 2002;7(1):45-54.
13. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
14. Universidade Batna 2. TD 1: Travaux dirigés MDF [Internet]. Batna; 2023 [citado 2024]. Disponível em: <https://www.studocu.com/row/document/universite-batna-2/mecanique-des-fluides/td-1-travaux-diriges-mdf/11997000>
15. Carvalho JA. Mecânica dos fluidos aplicada ao escoamento do sangue na microcirculação [Internet]. 16o Simpósio de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Uberlândia, Brasil; 2006 [citado 2024]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/266446022_MECANICA_DOS_FLUIDOS_APLICADA_A_ESCOAMENTO_DO_SANGUE_NA_MICROCIRCULACAO

16. Dacie JV, Lewis SM. Practical Haematology. 12th ed. New York: Churchill Livingstone; 2017.
17. Munn LL, Sun C. Particulate nature of blood determines macroscopic rheology: a 2-D lattice Boltzmann analysis. *Biophys J* [Internet]. 2005 [citado 2024];88(3):1635-45. Disponível em: <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.051151>
18. Malagoni RA, Delalibera Finzer JR, Pereira MG. Avaliação reológica do escoamento do sangue [Internet]. 2019 [citado 2024]. Disponível em: https://www.academia.edu/103435649/Avalia%C3%A7%C3%A3o_reol%C3%B3gica_do_escoamento_do_sangue_Rheological_evaluation_of_blood_flow
19. Vanputte CL, Regan JL, Russo AF. Seeley's Anatomy & Physiology. 12th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023.
20. Boisseau MR. Reologia: fisiopatologia e implicações clínicas. *Hemorreologia*. 1983;14(3):217-32.
21. Silva CM, Lins TS Jr, Pinto IM Jr. Caracterização reológica de fluidos não newtonianos e sua aplicabilidade na indústria [Internet]. 2021 [citado 2024]. Disponível em: [file:///C:/Users/sofia/Downloads/amchagas,+21%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/sofia/Downloads/amchagas,+21%20(1).pdf)
22. Costa TC, Mesquita LS, Ribeiro LB. Introdução à mecânica dos fluidos aplicada à bioengenharia. São Paulo: Blucher; 2015.
23. Bertelli F, Pariona MM, Salem GA. Estudo por elementos finitos da interação fluido-estrutural entre a artéria da carótida e o fluxo sanguíneo. *Iniciação Científica Cesumar* [Internet]. 2008 [citado 2024];10(1):71-7. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/iccesumar/article/view/698/547>
24. Stuart J, Kenny MW. Blood rheology. *J Clin Pathol* [Internet]. 1980 [citado 2024];33:417-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jcp.33.5.417>
25. Duncker DJ, Gardien M, Hasan D, et al. The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio) vascular medicine. *Neth Heart J* [Internet]. 1998 [citado 2024];10(12):512-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2499821/>
26. Pereira MG, Malagoni RA, Finzer JRD. Reologia do escoamento do sangue em artéria. *Blucher Chem Eng Proc*. 2015;1(3):2135-2140. Disponível em: <https://doi.org/10.5151/chemeng-cobeqic2015-297-33573-256823>
27. Frietsch T, Lenz C, Rebel A, et al. Blood viscosity modulates tissue perfusion: sometimes and somewhere. *Transfus Alternatives Transfus Med* [Internet]. 2007 [citado 2024];9(4):265-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1778-428X.2007.00080.x>
28. Meier MA. Reologia do sangue. *Rev Bras Anestesiol* [Internet]. 1967 [citado 2024];3:290-7. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=RX8yN6d1SIMC&pg=PA2481>
29. Walters NJ, Rogers BJ. Basic Medical Laboratory Techniques. 6th ed. New York: Delmar Thomson Learning; 2009.
30. Silva PR. Fundamentos de Hematologia. São Paulo: Atheneu; 2010.
31. Machado MR, Pereira WC, Kruger MAV. Análises acústica, reológica e térmica de um fluido artificial mimetizador do sangue humano. In: *Anais do XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica* [Internet]. 2008 [citado 2024];16-20. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237605743_ANALISES_ACUSTICA_REOLOGICA_E_TERMICA_DE_UM_FLUIDO_ARTIFICIAL_MIMETIZADOR_DO_SANGUE_HUMANO

32. Failace R. Hemograma: Manual de Interpretação. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
33. Mollard JF. Hématocrite: les techniques de mesure et leurs limites dans le cadre de la gazométrie sanguine. *Ann Biol Clin (Paris)* [Internet]. 2000 [citado 2024];61(2):165-74. Disponível em: https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/hematocrite_les_techniques_de_mesure_et_leurs_limites_dans_le_cadre_de_la_gazometrie_sanguine_50679/article.phtml
34. Vivas WL. Manual Prático de Hematologia. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2006 [citado 2024];28(4):284-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000400016>
35. Bamberg R, Gwyn T, Miller J, et al. The effects of over-anticoagulated blood on hematocrit values by the microcentrifuge method. *Am Soc Clin Lab Sci* [Internet]. 2008 [cited 2024];21(3):146-50. Disponível em: <https://clsjournal.ascls.org/content/21/3/146>
36. Cervantes DO, Felice CJ, Treo EF, et al. Comparative analysis of hematocrit measurements by dielectric and impedance techniques. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 2005 [cited 2024];52(3):549-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.843297>
37. Cabrales P, Intaglietta M, Johnson PC, et al. Lowering of blood pressure by increasing hematocrit with non-nitric oxide-scavenging red blood cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2007 [cited 2024];38(2):135-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0081oc>
38. Combescure C, Cristol JP, Daurès MF, et al. Hematocrit measurement: comparison of conductimetry to microcentrifugation. *Ann Biol Clin* [Internet]. 2009 [cited 2024];67(1):67-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/abc.2009.0299>
39. Cardoso AV, Marcondes GA, Martins GS. Erythrocyte sedimentation and erythrocyte aggregation using ESR (erythrocyte sedimentation rate) and UV-visspectrophotometry. *Matéria (Rio de Janeiro)* [serial on the Internet]. 2007 [cited 2024];12(1):206-214. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-70762007000100026>
40. Leopold D. Blood Viscosity, Hyperviscosity & Hyperviscosaemia. Lancaster: MTP Press Limited; 1985 [cited 2024]. Disponível em: https://www.google.pt/books/edition/Blood_Viscosity/b1h_dPnYJ48C?hl=pt-PT&gbpv=1&dq=Viscosidade+do+sangue&printsec=frontcover
41. Caderno de Farmácia. Determinação de Hematócrito [Internet]. Porto Alegre; [cited 2024]. Disponível em: <https://cadernodefarmacia.blogspot.com/2012/09/determinacao-de-hematocrito.html>
42. Rosenfeld R. Fundamentos do Hemograma: do laboratório à clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
43. Bhatia SN, Eddington DT, Higgins JM, et al. Statistical dynamics of flowing red blood cells by morphological image processing. *PLoS computational biology* [serial on the Internet]. 2009 [cited 2024];5(2), e1000288; Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000288>
44. Ciesla B. Hematologia na Prática Clínica. Lisboa: Lusodidacta; 2007.
45. Vivas WL. Manual prático de hematologia. *Rev Bras Hematol Hemoter* [serial on the Internet]. 2006 [cited 2024];28(4):284-7. Disponível em: <https://docente.ifsc.edu.br/rosane.aquino/MaterialDidatico/AnalisesClinicas/hemato/Manual%20de%20Hematologia.pdf>
46. Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 6th ed. Hoboken: Wiley; 2022.

47. Key Tech. UltraCrit, hematocrit, POC full-scope development [Internet]. Baltimore; [cited 2024]. Disponível em: https://www.keytechinc.com/portfolio_page/ultracrit-2/
48. Direção-Geral da Saúde. Utilização clínica de concentrado eritrocitário no adulto [Internet]. 2019 [cited 2024]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/utilizacao-clinica-de-concentrado-eritrocitario-no-adulto.pdf>
49. Antonova N. Quantification and techniques of measurement of RBC aggregation and deformability. Boletim da SPHM [serial on the Internet]. 2009 [cited 2024];24(2):5–16. Disponível em: <http://www.hemorreologia.com/index.php/en/dossiers/send/104-fundamentos-e-anomalias-hemorreologicas/549->
50. Ismailov RM, Khusanov H, Shevchuk NA. Mathematical model describing erythrocyte sedimentation rate: implications for blood viscosity changes in traumatic shock and crush syndrome. BioMedical Engineering OnLine [serial on the Internet]. 1994 [cited 2024];4(24):1–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1475-925X-4-24>
51. Ganong WF. Fisiologia Médica. 22ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2007.
52. Hall JE, Hall ME. Tratado de Fisiologia Médica. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.
53. Ranucci M, Laddomada T, Ranucci M, Baryshnikova E. Blood viscosity during coagulation at different shear rates. Physiological Reports [Internet]. 2014 [cited 2024];2(11):e12185. Disponível em: <https://doi.org/10.14814/phy2.12185>
54. Brookfield Engineering. DV3T Instructions. [Internet]. 2025 [cited 2024]. Disponível em: <https://www.brookfieldengineering.com/-/media/ametekbrookfield/manuals/lab%20viscometers/dv3t%20instructions.pdf?la=en>
55. Succeder. Fully Automated Blood Rheology Analyzer SA-9000 [Internet]. Boya; [cited 2024]. Disponível em: <https://www.succeder.com/pt/fully-automated-blood-rheology-analyzer-sa-9000-product/> <https://www.succeder.com/blood-rheology/>
56. Importancia da hemorreologia clinica no estudo do fluxo sanguíneo cerebral em condições normais e na isquemia cerebrovascular – roberto Melaragno Filho 1995 157-168 53(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/XFqjt7yndGd3bKtmtsJGsVD/abstract/?lang=pt>
57. Lane DW, l'Anson S. Viscosimetric effect of fibrinogen. Journal of clinical pathology [serial on the Internet]. 1994 [cited 2024];47(11):1004-1005. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jcp.47.11.1004>
58. Pankow JS, Tamariz LJ, Young JH, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. American journal of epidemiology [serial on the Internet]. 2008 [cited 2024];168(10):1153-1160. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn243>
59. de Oliveira S, Saldanha C. An overview about erythrocyte membrane. Clinical hemorheology and microcirculation [serial on the Internet]. 2008 [cited 2024];44(1):63–74. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/CH-2008-1101>
60. Desidratação, acidente vascular cerebral e disfagia: revisão sistemática da literatura. [Internet]. [cited 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2236>
61. Saldanha C, Martins e Silva J. Senescência eritrocitária: interações lipo-proteicas da membrana globular. [Internet]. [cited 2024]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/44660/1/Senescencia_eritrocitaria.pdf

62. e Silva JM, Moreira C, Saldanha C. Flunarizine as Effector of Red Blood Cell Aggregation. *Boletim da SPHM [serial on the Internet]*. 1991 [cited 2024];23(2):5–13. Disponível em: <https://www.hemorreologia.com/index.php/en/dossiers/send/104-fundamentos-e-anomalias-hemorreologicas/475->
63. Dos Santos VM, Da Cunha SF, Da Cunha DF. Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. *Rev Assoc Med Bras*. 2000;46(3):232-6.
64. Ribeiro Junior HC, Filippi ACZ. Aspectos técnicos e aplicações clínicas de testes viscoelásticos no monitoramento da hemostasia perioperatória. *Revista de Saúde [serial on the Internet]*. 2020 [cited 2024];11(1):29-35. DOI: 10.21727/rs.v11i1.2032. Disponível em: <https://doi.org/10.21727/rs.v11i1.2032>.
65. Medical Suite. Tromboelastografia (TEG) e tromboelastometria rotacional (ROTEM): avaliação global da coagulação. [Internet]. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein; 2021 [citado 2024 fev 8]. Disponível em: https://medicallsuite.einstein.br/paginas/noticia.aspx?Cod=39&utm_source=chatgpt.com
66. Santos LC, Lima LS, Araújo RL, et al. A utilização da tromboelastometria (ROTEM) e tromboelastografia (TEG) no monitoramento da coagulação. *Einstein [Internet]*. 2020 [citado 2024 fev 8];18(4):eAO6145. Disponível em: https://www.scielo.br/j/eins/a/4V9yXQRbdVHGkhZxN8Y9Jcn/?format=pdf&lang=pt&utm_source=chatgpt.com
67. Baskurt OK, Neu B, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation: current status. *Bol Soc Port Hemorreol Microcirc*. 2008;23(2):[páginas].
68. Brun JF. Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance? *Clinical hemorheology and microcirculation [serial on the Internet]*. 1995 [cited 2024];26(3):155–174. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch491>
69. Macieira J. Calor, desidratação e degradação muscular no exercício. *Revista Portuguesa de Fisioterapia no Desporto [Internet]*. 2002 [cited 2024];3(2):22–32. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237601891_Definicao_de_Lesao_Desportiva_-_Uma_Revisao_da_Literatura
70. Brun JF, Cassan D, Gaudard A, et al. From exercise hemorheology to hemorheologic fitness. *Boletim Hemorreologia [serial on the Internet]*. 2002 [cited 2024];24:128–32. Disponível em: <http://jeanfrederic.brun.free.fr/boltim.pdf>
71. Almeida FD, Fonseca PH, Weis A. Volumen sanguíneo y ejercicio agudo aeróbico: una revisión. *Revista Digital - Buenos Aires [serial on the Internet]*. 2009 [cited 2024];29(139). Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd139/volume-sanguineo-e-exercicio-agudo-aerobio.htm>
72. Brun JF, Connes P, Varlet-Marie E. Alterations of blood rheology during and after exercise are both consequences and modifiers of body's adaptation to muscular activity. *Hemorheol Exerc Physiol [Internet]*. 2007 [cited 2024]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0765159707001190>
73. Teległów A, Marchewka J, Tota Ł, Mucha D, Ptaszek B, Makuch R, et al. Changes in blood rheological properties and biochemical markers after participation in the XTERRA Poland triathlon competition. *Sci Rep [Internet]*. 2022 [cited 2024];12:1-10. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-07240-1>

74. Kantha SS. Dietary Effects of fish oils on human health: a review of recent studies. *The Yale journal of biology and medicine* [serial on the Internet]. 1987 [cited 2024];60(1):37–44. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2590235/>
75. Cinar Y, Senyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *Am J Hypertens*. 2000;14(5):433-8.
76. Piemjaiswang R, Ding Y, Feng Y, Chalermainsuwan B. Effect of temperature-dependent blood viscosity on low-density lipoprotein transport: numerical study. *J Phys Conf Ser* [Internet]. 2021 [cited 2024];1789:012005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0765159707001190>
77. Omura K, Yamamoto H, Kurosu A, Tokudome S. Influences of hot water bathing on whole-blood fluidity measured by falling needle rheometer. *Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med* [Internet]. 2012 [cited 2024];75(3):[páginas]. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/onki/75/3/75_165/_article/-char/en
78. Estudo de alguns parâmetros hematológicos em fumantes. [Internet]. [cited 2024]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-269373>
79. Benarroch IS. Diabetes, hemorreologia y microcirculación. *Boletim da SPHM* [serial on the Internet]. 1999 [cited 2024];20(1):16–20. Disponível em: <http://www.hemorreologia.com/index.php/pt/dossiers/send/106-historia-da-medicina/460->
80. Halfoun VL, Fernandes TJ, Pires ML, Braun E, Cardozo GT, Bahbout GC. Morfologic and functional studies of the skin microcirculation in diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [serial on the Internet]. 2003 [cited 2024];47:217–279. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000300012>
81. Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological disorders in Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes science and technology* [serial on the Internet]. 2008 [cited 2024];2(6):1130–1138. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/193229680800200622>
82. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Survey of Ophthalmology* [serial on the Internet]. 2006 [cited 2024];52(2):180-195. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.12.003>
83. Fibrinolíticos: indicações e tratamento das complicações hemorrágicas. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* [Internet]. 2021 [cited 2024];28(4):[páginas]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/970567/04_revistasocesp_v28_04.pdf
84. e Silva JM, Pereira MJ, Saldanha C, et al. Is Blood Viscosity Influenced by Blood Lipids? 1991 [cited 2024];179–197. Disponível em: <https://www.hemorreologia.com/index.php/en/dossiers/send/106-historia-da-medicina/551->
85. Cochrane Evidence Synthesis and Methods. Os anticoagulantes orais diretos (um tipo de “afinador de sangue”) são melhores do que a anticoagulação convencional para tratar pessoas com coágulo sanguíneo em uma veia profunda? [Internet]. [cited 2024]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/28329023>
86. Furtado C, Pinto M. Análise da evolução da utilização dos anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. *Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, Direção de Economia do Medicamento e Produtos de Saúde* [Internet]. 2005 [cited 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Estudo_anticoagulantes.pdf/e0ccf955-799a-43a3-bff5-be90fdb95ce5

87. e Silva JM. Hemorreologia, microcirculação e tabagismo. RFML [serial on the Internet]. 2002 [cited 2024];8(4):213–214. Disponível em: http://www.hemorreologia.com/documentos/historial_centro_microcirculacao_%20FML.pdf
88. Silva J, Beirão T, Filipe P, A F. Efeito de flavonóides no stresse oxidante e foto-oxidante no eritrócito humano. Boletim da SPHM [serial on the Internet]. 2002 [cited 2024];21(1):6–28. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/292798725_Efeito_de_flavonoides_no_stresse_oxidante_e_foto-oxidante_no_eritrocito_humano
89. e Silva JM, Gonçalves AS, Maria AV, et al. Estudo do efeito do leite enriquecido em fitosteróis nos níveis de colesterol, agregação eritrocitária e viscosidade plasmática. Boletim da SPHM [serial on the Internet]. 2004 [cited 2024];19(4):23–28. Disponível em: <https://www.hemorreologia.com/index.php/en/dossiers/send/84-boletim-n-4-de-2004/34->
90. Sabino J, Almeida J, Costa M, et al. Venous decompression as a treatment for deep vein thrombosis. Journal of Vascular Surgery [serial on the Internet]. 2019 [cited 2024];69(5):1349–1356. Disponível em: <https://www.jvascsurg.org>
91. Chen X, Wu X, Zhang L, et al. The effects of therapeutic ultrasound on blood circulation and hemodynamics. Ultrasound in Medicine & Biology [serial on the Internet]. 2017 [cited 2024];43(6):1270–1277. Disponível em: <https://www.umbjournal.org>
92. Boussi-Gross R, Berman S, Khamaysi I, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of acute ischemic stroke: A systematic review. American Journal of Neuroradiology [serial on the Internet]. 2021 [cited 2024];42(4):594–600. Disponível em: <https://www.ajnr.org/content/early>
93. Jaff MR, McKinney J, Kalbaugh CA, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression on deep vein thrombosis prevention. Journal of Thrombosis and Haemostasis [serial on the Internet]. 2020 [cited 2024];18(1):202–210. Disponível em: <https://www.jth.com>
94. Liu Y, Zhang M, Tang H, et al. Effect of low-level laser therapy on blood circulation and its role in reducing blood viscosity. Journal of Laser Therapy [serial on the Internet]. 2019 [cited 2024];31(4):85–91. Disponível em: <https://www.jltm.org>
95. Reynolds RM, Taylor A, Batchelor J, et al. Plasma filtration as a therapeutic tool in patients with hyperviscosity syndrome. Transfusion Medicine Reviews [serial on the Internet]. 2022 [cited 2024];36(3):167–176. Disponível em: <https://www.transfusmedrev.com>
96. Harrington RA, Tan M, Alpert JS. Direct thrombin inhibitors: Review of their mechanism of action and clinical application. Journal of Thrombosis and Haemostasis [serial on the Internet]. 2018 [cited 2024];16(5):951–960. Disponível em: <https://www.jth.com>
97. Infarmed. Centro de Informação do Medicamento (CIM). [Internet]. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; [citado 2024 fev 8]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cim>
98. Miyawaki H, Takahashi J, Tsukahara J, Takehara I. Effects of astaxanthin on human blood rheology. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition [serial on the Internet]. 2008 [cited 2024];43(2):69–75. Disponível em: <https://doi.org/10.3164/jcbrn.2008048>
99. Arruda MV, Silva AC, Galduróz JCF, Galduróz RF. Padronização para obtenção da viscosidade do sangue: uma revisão sistemática. European Journal of Haematology [serial on the Internet]. 2021 [cited 2024];106(5):597–605. DOI: 10.1111/ejh.13594. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejh.13594>

100. Gonçalves ASL, Foicinha JC. O papel do farmacêutico na hemoterapia e hemovigilância: revisão de escopo. [Internet]. 2023 [cited 2024]. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/43657>

101. Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação. Recomendações sobre o “Desenvolvimento e Perspectivas Futuras da Hemorreologia” [Internet]. [cited 2024]. Available from: <https://www.hemorreologia.com/>

102. Serviço Nacional de Saúde. Testes rápidos de rastreio de infeções por VIH, VHB e VHC [Internet]. 2024 [citado 2024 Set 30]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/servico/testes-rapidos-de-rastreio-de-infecoes-por-vih-vhb-e-vhc/>

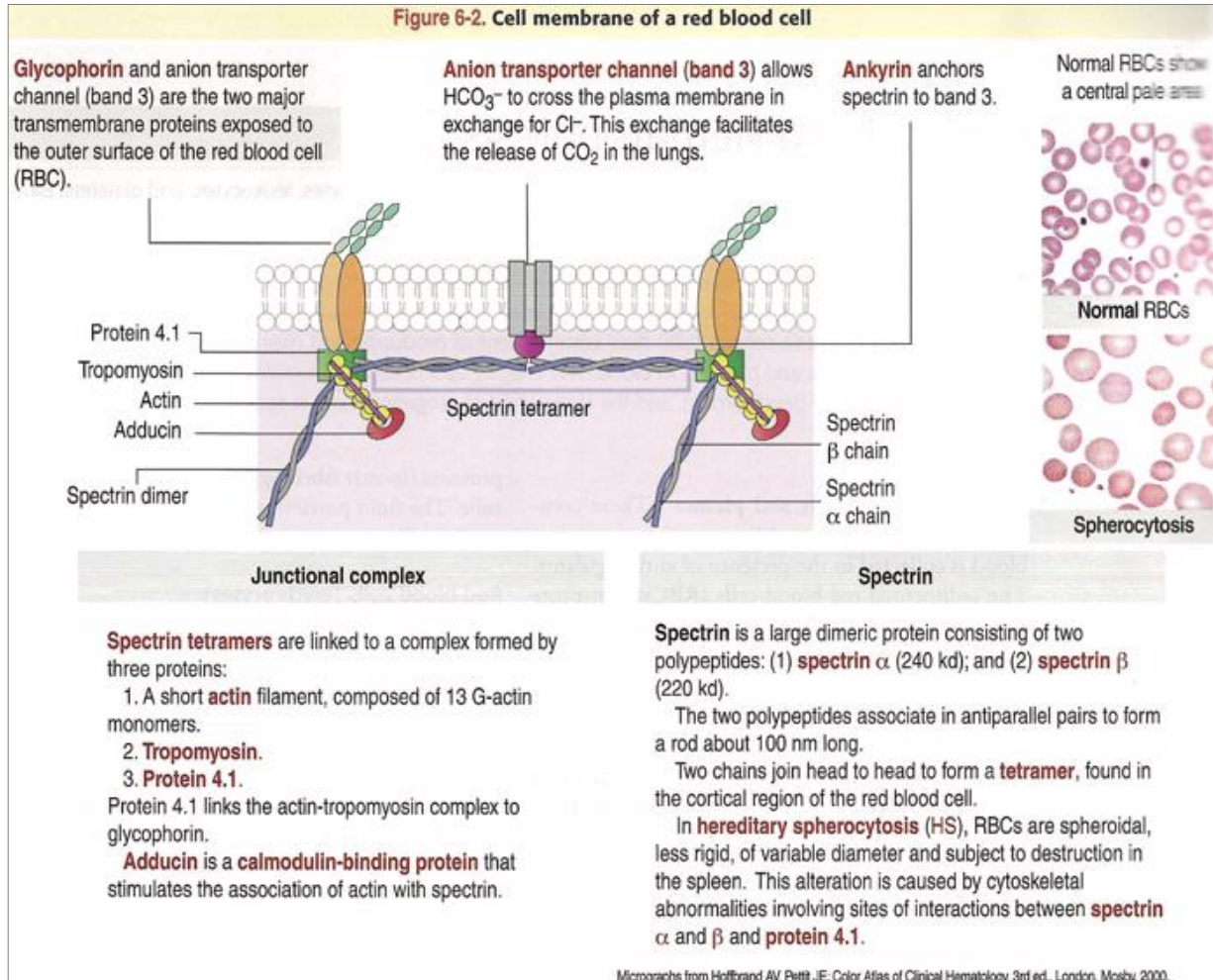
103. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) [Internet]. 2020 [citado 2024 Set 30]. Disponível em: <https://www.spms.min-saude.pt/2020/07/sinave-2/>

104. Direção-Geral da Saúde. Hemograma completo: parâmetros e interpretação [Internet]. 2024 [citado 2024 Set 30]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/hemograma-completo-parametros-e-interpretacao>

Anexos

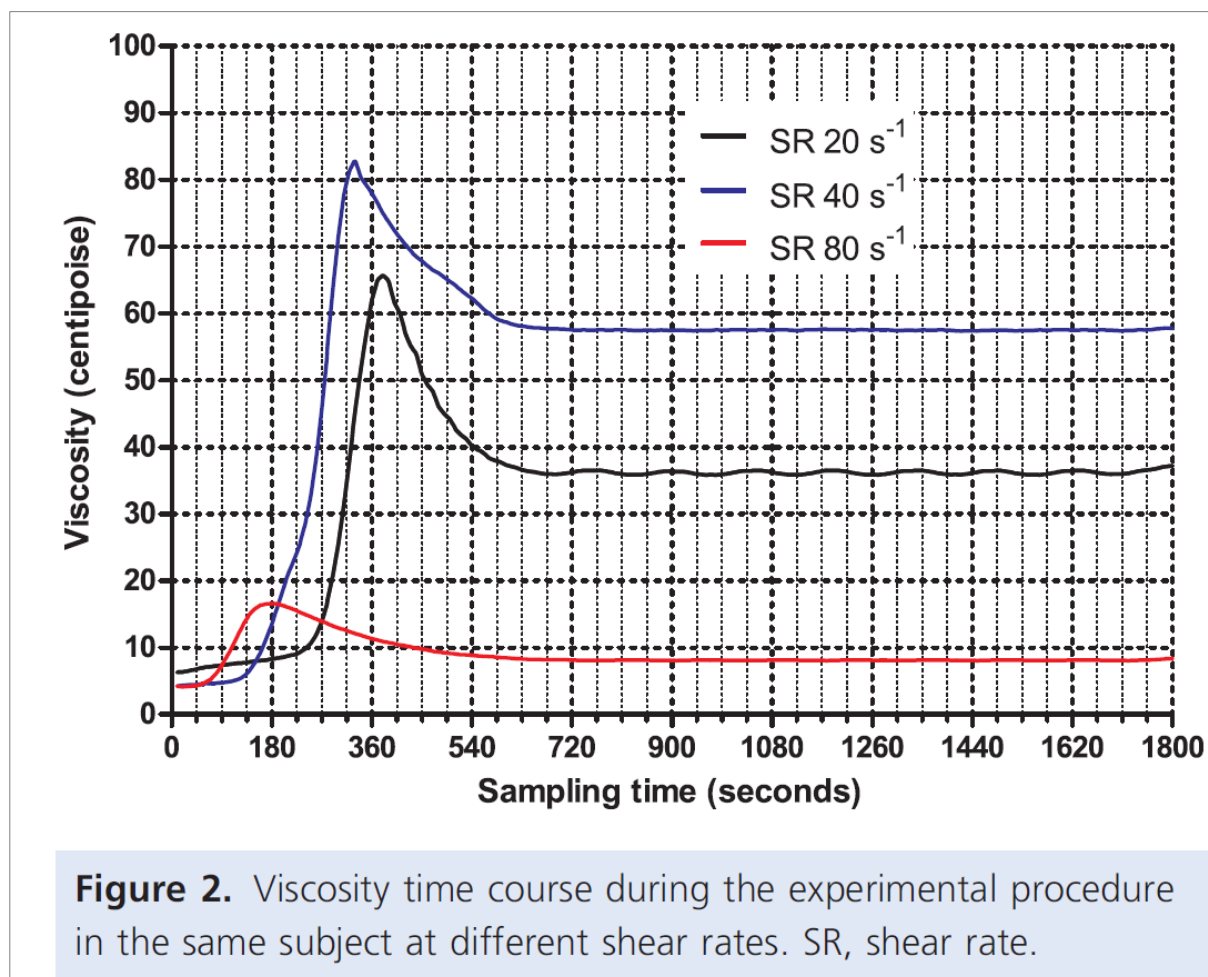
Anexo I

Figura ilustrativa da estrutura celular e bioquímica da membrana celular de um glóbulo vermelho, razão da sua grande capacidade de deformabilidade. Retirado de *Abraham P, Giraudoux G, Leftheriotis G. Hemorheology and vascular reactivity. Vasc Med. 2002;7(1):45-54.*



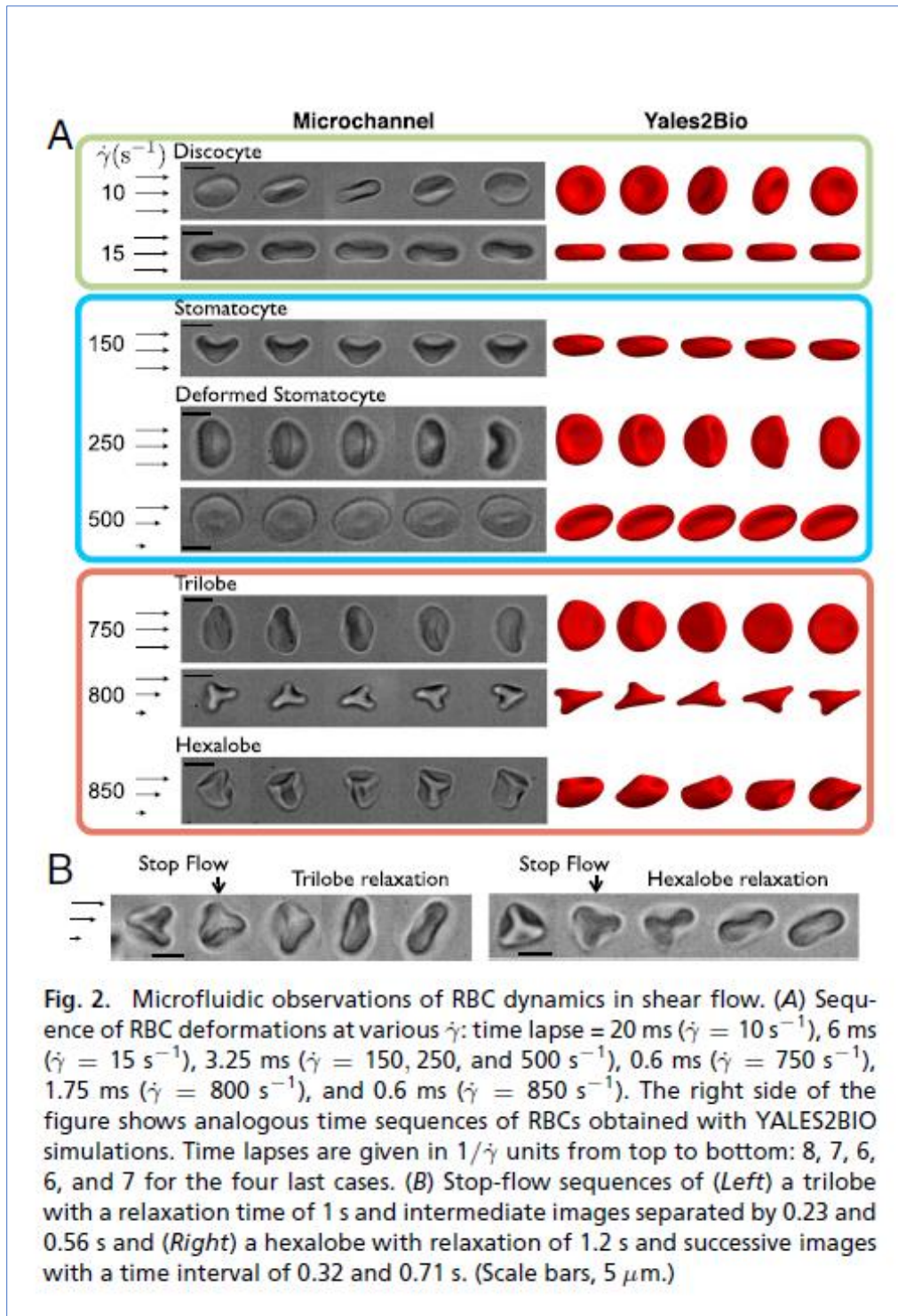
Anexo II

Gráfico ilustrativo da diferença dos valores da viscosidade do sangue a três taxas de cisalhamento, 20, 40 e 60 segundos⁻¹ o qual demonstra que, a maior velocidade/pressão de fluxo, a viscosidade diminui drasticamente (linha a vermelho), o que acontece nos microvasos, em relação a fluxo mais lentos ou vasos maiores. Retirado de *Ranucci M, Laddomada T, Ranucci M, Baryshnikova E. Blood viscosity during coagulation at different shear rates. Ann Biomed Eng. 2014;42(9):1804-11.*



Anexo III

Figura com observações microfluídicas da dinâmica dos glóbulos vermelhos em fluxo de cisalhamento que demonstra e relaciona a sua capacidade de deformabilidade em diferentes distorções dentro dos microvasos, e a respectiva interpretação por modelo matemático em 3D. Retirado de Lanotte P, Mauer J, Fouchard J, Viallat A. *The Rheology of Red Blood Cells Suspensions*. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(11):3524-46.



Anexo IV

Quadro que sistematiza as unidades, abreviaturas, e símbolos geralmente utilizados para descrever parâmetros hematológicos, incluindo a abreviatura “Hct” e as unidades L/L do hematócrito. Retirado de *Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 5th ed. Chichester: Wiley Blackwell; 2022.*

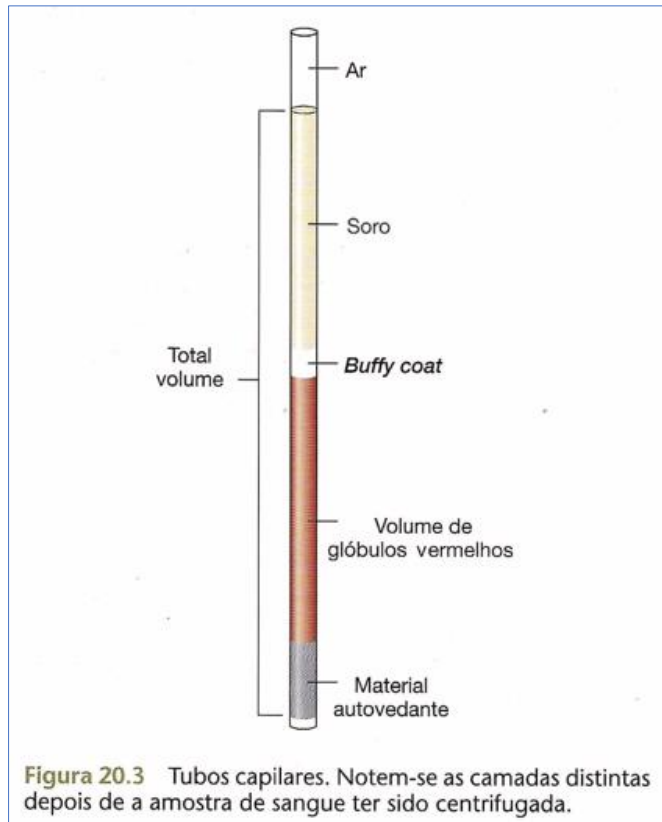
Table 2.5 Units, abbreviations and symbols used for describing haematological variables.*

Variable	Abbreviation	Unit	Symbol
White blood cell count	WBC	number × 10 ⁹ /l	
Red blood cell count	RBC	number × 10 ¹² /l	
Haemoglobin (concentration)	Hb	grams/litre or Millimoles/ litre	g/l or g/L [†] mmol/l
Haematocrit	Hct	litres/litre	l/l
Packed cell volume	PCV	percentage or litres/litre	% or l/l
Mean corpuscular volume (or mean cell volume)	MCV	femtolitre	fl or fL [†]
Mean corpuscular haemoglobin (or mean cell haemoglobin)	MCH	picograms or femtomoles	pg fm
Mean corpuscular haemoglobin concentration (or mean cell haemoglobin concentration)	MCHC	grams/litre or millimoles/ litre	g/l or g/L [†] mmol/l
Platelet count	PLT	number × 10 ⁹ /l	
Mean platelet volume	MPV	femtolitre	fl
Plateletcrit	Pct	litres/litre	l/l
Reticulocyte count	Retic	number × 10 ⁹ /l	
Erythrocyte sedimentation rate (Westergren, 1 hour)	ESR	millimetres, 1 h	mm, 1 h

*In addition, it should be noted that the approved abbreviation for ‘international units’ is iu (although IU is used for coagulation factors).
[†]g/L and fL and are often preferred in the UK. However ‘l’ is a correct SI unit for litre. The ICSH accepts ‘L’ or ‘l’.

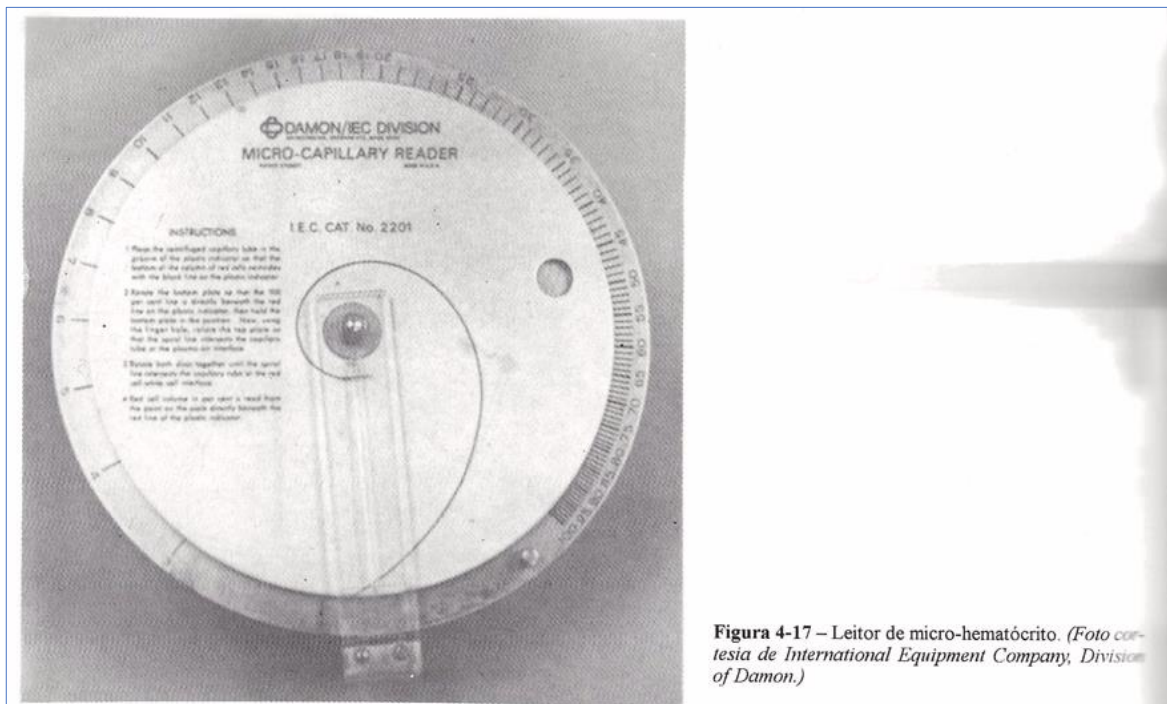
Anexo V

Figura de microhematócrito demonstrativa das várias camadas do sangue obtidas após a centrifugação de uma amostra de sangue anticoagulado *in vitro*. Retirado de Ciesla B. *Hematologia na Prática Clínica*. Lisboa: Lusodidacta; 2007.



Anexo VI

Figura demonstrativa do leitor de microhematócrito. Retirado de Walters NJ, Rogers BJ. *Basic Medical Laboratory Techniques*. 6th ed. New York: Delmar Thomson Learning; 2009.



Anexo VII

Quadro que sistematiza alguns fatores que afetam o resultado do microhematócrito. Retirado de *Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 6th ed. Hoboken: Wiley; 2022.*

Table 2.1 Some factors affecting the microhaematocrit [11–14].

	Factors decreasing the microhaematocrit	Factors increasing the microhaematocrit
Consequent on dilution	Use of EDTA solution rather than dry EDTA (0.5% lower)	
Consequent on an alteration in the amount of trapped plasma	Longer period of centrifugation	Shorter period of centrifugation
	Increased centrifugal force (e.g. increased radius of centrifuge or increased speed of centrifugation)	Decreased centrifugal force
	Elevated ESR	Microcytosis (e.g. iron deficiency or thalassaemia trait)
		Sickle cell trait or sickle cell disease
		Spherocytosis
		Reduced flexibility of red cells on prolonged storage at room temperature
Consequent on red cell shrinkage	Excess EDTA [11, 12]	
	K ₂ EDTA rather than K ₃ EDTA or Na ₂ EDTA [10] (about 2% lower)	K ₂ EDTA or Na ₂ EDTA
	Narrower tubes than recommended [13]	
	Soda lime tubes [13]	Borosilicate tubes
	Fully oxygenated blood [14]	Deoxygenated blood [14]

EDTA, ethylenediaminetetra-acetic acid; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Anexo VIII

Quadro que enumera os princípios tecnológicos de contadores eletrônicos. Retirado de *Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 6th ed. Hoboken: Wiley; 2022.*

Table 2.6 Technology employed in automated full blood counters performing 5- to 7-part differential counts.

Instrument	Technology
LH 750, LH 780 and Unicel DxH series (Beckman Coulter)	(i) impedance with low-frequency electromagnetic current
	(ii) conductivity with high-frequency electromagnetic current
	(iii) laser light scattering
A ⁺ T 5diff Analyzer (Beckman Coulter)	(i) impedance measurements following differential lysis
	(ii) impedance technology and absorbance cytochemistry (after interaction with chlorazole black)
XE-2100 (Sysmex)	(i) impedance with low-frequency electromagnetic current
	(ii) impedance with radiofrequency electromagnetic current
	(iii) forward light scatter
	(iv) sideways light scatter
	(v) fluorescence intensity following interaction with a polymethine fluorescent dye
ADVIA series (Siemens)	(i) light scattering following peroxidase reaction
	(ii) light absorbance following peroxidase reaction
	(iii) light scattering following stripping of cytoplasm from cells other than basophils by a lytic agent at low pH
Cell-Dyn series	(i) forward light scatter
	(ii) narrow angle light scatter
	(iii) orthogonal light scatter
	(iv) polarised orthogonal light scatter
	(v) with later instruments, NRBC count following binding to fluorescent dye
ABX Pentra series (HORIBA Medical)	(i) impedance
	(ii) light absorbance following staining of granules with chlorazole black E
	(iii) impedance following preferential stripping of cytoplasm from basophils at low pH
BC series (Mindray)	(i) forward light scatter
	(ii) sideways light scatter
	(iii) fluorescence measurements with a dye binding to DNA and RNA

Anexo IX

Fórmulas do cálculo dos índices eritrocitários. Retirado de *Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 6th ed. Hoboken: Wiley; 2022,*

nas quais têm os significados:

MCV - volume corpuscular médio (VCM);

MCH - hemoglobina corpuscular média (HCM);

MCHC -Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Nota: A expressão “*Packed cell volume*” (PCV) (volume de células compactadas) foi sempre usada em inglês como sinónimo de hematócrito (Hct). O *International Council for Standardization in Haematology* (ICHS) recomenda o uso de PCV (Volume Corpuscular Compactado ou Volume de Células Compactadas) para as técnicas tradicionais de centrifugação de determinação do hematócrito e Hct para as estimativas obtidas por instrumentos automáticos.

$$\text{MCV (fl)} = \frac{\text{PCV (l/l)} \times 1000}{\text{RBC (cells/l)} \times 10^{-12}}$$
$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hb (g/l)}}{\text{RBC (cells/l)} \times 10^{-12}}$$
$$\text{MCHC (g/l)} = \frac{\text{Hb (g/l)}}{\text{PCV (l/l)} \times 10}$$

Anexo X

Gráfico que ilustra o efeito das alterações do hematócrito na viscosidade do sangue. Retirado de *Ganong WF. Fisiologia Médica. 22ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2007.*

