

Análise da passagem do glóbulo vermelho humano por poros cilíndricos longos

José João Rossetto

Departamento de Matemática da UFPR
Curitiba, Brasil
jjrossetoufpr@gmail.com

Paulo José Abatti

Departamento de Eletrônica da UTFPR
Curitiba, Brasil

Resumo—Este trabalho descreve uma análise da passagem do glóbulo vermelho humano por poros cilíndricos longos. São deduzidas expressões relacionando a área da superfície da membrana e o volume da célula vermelha do sangue com os elementos que definem o perfil geométrico dos poros no qual o glóbulo é capaz de transpor. As aplicações práticas do modelo são ilustradas e apresentadas, bem como outras considerações sobre o fenômeno de filtração dos glóbulos vermelhos na polpa vermelha do baço humano.

Palavras-chave—glóbulo vermelho; baço; poro longo.

I. INTRODUÇÃO

O glóbulo vermelho humano maduro é uma célula cujo citosol é constituído de um líquido, contendo principalmente água, eletrólitos e hemoglobina, sendo livre de núcleo e organelas. Sua membrana tem característica de um líquido bidimensional, podendo assumir em princípio qualquer forma apresentando, porém, alta resistência à dilatação sob tensão isotrópica. Ao longo de sua vida de aproximadamente 120 dias a área de superfície e o volume tendem a diminuir proporcionalmente. No entanto, a área de superfície da membrana e o volume do glóbulo vermelho podem ser considerados constantes por um determinado período de tempo (um dia, por exemplo) [1-2]. Assim, do ponto de vista prático, o glóbulo vermelho pode ser considerado um volume constante em forma líquida delimitada por um “líquido bidimensional” com área de superfície constante.

A capacidade desta célula se deformar advém do excesso de área de superfície de membrana em relação a seu volume interno quando comparado a uma esfera de igual volume. A travessia e a deformabilidade do glóbulo é colocada à prova, no caso de poros longos, quando da sua passagem pela rede reticular esponjosa dos cordões de Billroth na polpa vermelha do baço. Os glóbulos vermelhos são forçados a ultrapassar aberturas de vários formatos geométricos encontrados na microcirculação deste sistema. Isto caracteriza o baço como um órgão de filtração mecânica. De qualquer maneira a forma física que a célula vermelha do sangue assume ao atravessar estes poros introduz novos problemas em biomatemática, onde análises físicas e equações diferenciais podem ser utilizadas para se derivar fórmulas relacionando o volume e a área da superfície da membrana (constantes celulares utilizadas para caracterizar o glóbulo) com os elementos que definem os poros através dos quais a célula é capaz de transpor. Os canais

pelas quais atravessam passam os glóbulos vermelhos no baço podem ser canais com perfil topológico cilíndrico (aberturas radiais interendoteliais).

A passagem do eritrócito por um poro cilíndrico curto já foi descrita na literatura [2] e, posteriormente, a discussão foi estendida para um número qualquer de poros cilíndricos curtos [3-4]. Por outro lado, visualizando-se micrografias eletrônicas, em que se observam glóbulos vermelhos atravessando a parede do seio esplênico (por exemplo, ver [5]), inferiu-se que os poros não são exatamente cilíndricos e isto motivou uma investigação da passagem da célula por poros que tenham outro perfil geométrico (por exemplo, poros de perfil cônico curto [6], dentre outros). A determinação do perfil geométrico não é uma tarefa simples, pois o corte histológico não necessariamente ocorre perpendicular ao poro.

Neste trabalho analisar-se-á a passagem do glóbulo vermelho através de dois poros cilíndricos longos. Discute-se qual é caso que tem validade matemática (equacionamento), deduzindo-se, a partir do modelo geométrico considerado, relações e fórmulas envolvendo a área de superfície da membrana e o volume do glóbulo, com os elementos geométricos que definem os poros longos (raios e comprimentos do canal e distância entre eles). Indica-se como o novo modelo pode ser utilizado como um filtro mecânico artificial, útil para avaliar a deformabilidade do glóbulo vermelho (como uma micropipeta de sucção).

Finalmente, apresentam-se ilustrações e gráficos das curvas limite de passagem geradas pelo modelo matemático. Discutem-se outras peculiaridades do fenômeno de filtração dos glóbulos vermelhos quando da passagem pelos cordões de Billroth na polpa vermelha do baço, contribuindo para melhor explicar a funcionalidade da anatomia geométrica dos capilares do baço no processo de seleção dos glóbulos.

II. O GLÓBULO VERMELHO HUMANO

O glóbulo vermelho maduro, em repouso, em um corte de perfil, se apresenta em forma de disco bicôncavo com as dimensões aproximadas dadas em micrometro (μm) e apresentadas na Fig. 1. A Tabela I exhibe valores médios da área da superfície da membrana e volume celular para três tipos de glóbulos vermelhos: jovens, típicos e senis (idosos) no adulto [7].

TABELA I. ÁREA DA MEMBRANA E VOLUME DO ERITRÓCITO MADURO EM TRÊS ESTÁGIOS DA SUA VIDA [7]

Estágio da vida	Área (μm^2)	Volume (μm^3)
Jovem	148	98.1
Típico	134	89.8
Idoso	118	78

Para o eritrócito normal, o excesso de membrana plasmática em relação ao seu conteúdo permite a deformação da célula sem a necessidade de distender a membrana. Embora a deformação da célula e, conseqüentemente, da membrana seja extremamente complexa, estudos demonstraram que para um material elástico bi-dimensional, incompressível, tal como a membrana da célula vermelha do sangue, a deformação sempre consiste de uma ou mais dentre três tipos fundamentais de deformações independentes [8-10]: (1) dilatação uniforme (expansão) da membrana sem cisalhamento ou dobras resultante de uma tensão isotrópica com módulo médio de 0,4 N/m, demonstrando uma forte resistência para a dilatação de área; (2) extensão (alongamento) da membrana sem aumentar a área com módulo médio de 6-9 $\mu\text{N/m}$, demonstrando pequena resistência à deformação para área constante; (3) dobramento da membrana (momento de dobramento) com módulo médio de $2 \cdot 10^{-19}$ N/m, demonstrando uma pequena resistência ao dobramento da membrana. Deste modo, o citoplasma se comporta como um líquido newtoniano tendo em concentração fisiológica uma viscosidade relativamente baixa e que a membrana se comporta como uma solução viscoelástica bidimensional [8-9].

Deste modo, a capacidade do glóbulo em assumir um determinado formato depende essencialmente do excesso de área de superfície da membrana em relação ao volume, pois a área e o volume são constantes. Portanto, com estas características, pode-se discutir a passagem do glóbulo por poros de perfis topológicos variados (a princípio, para aqueles que generalizem o poro cilíndrico já bem discutido na literatura). Com respeito às considerações acima, infere-se que o glóbulo vermelho pode ser modelado como um invólucro maleável não preenchido totalmente (caso fosse preenchido completamente assumiria o formato esférico) de volume constante envolvido por uma membrana de área de superfície constante com alta deformabilidade.

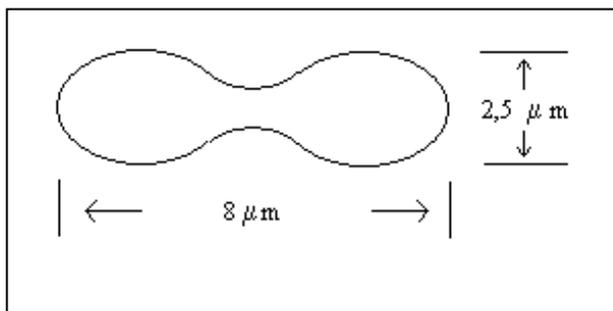


Fig. 1. Ilustração das dimensões de um glóbulo vermelho em um corte de perfil

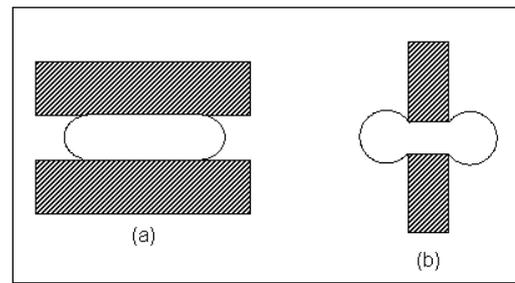


Fig. 2. Ilustração de glóbulo vermelho assumindo formato de halter na passagem por um só poro cilíndrico: (a) poro longo, (b) poro curto

III. MODELO GEOMÉTRICO DO GLÓBULO VERMELHO NA TRAVESSIA POR DOIS POROS CILÍNDRICOS

Das considerações acima, na passagem por poros cilíndricos, a forma geométrica que o glóbulo vermelho assume ao ocluir os poros é a de um halter (preenche os cilindros e dos lados de fora do poro assume formato de quase esferas) – figura geométrica de menor área possível para um volume dado. A Fig. 2 ilustra o caso para um só poro cilíndrico: (a) poro longo, (b) poro curto. Para o caso de dois poros cilíndricos curtos, paralelos, coaxiais e separados por uma distância d , a Fig.3 ilustra o formato geométrico do modelo em que a célula é composta de três esferas (de raios R_L , R_M e R_R) e dois cilindros (de dimensões (r_1, L_1) , (r_2, L_2)), subtraídas as quatro calotas esféricas sobrepostas (as partes das esferas que penetram nos canais cilíndricos) com alturas denotados por h_L, h_1, h_2, h_R , da esquerda para a direita, respectivamente [6]. Por razões geométricas, a célula toma na parte central a forma de uma esfera, enquanto há área e volume suficiente entre os dois poros - a esfera gerada por revolução sobre o eixo coaxial pela circunferência circunscrita a um trapézio isósceles. Devido à unicidade da esfera central (pois a circunferência geradora dessa esfera é única já que circunscribe um quadrilátero com ângulos opostos suplementares), tem-se que esse formato no espaço central permanece constante durante o fluxo do glóbulo.

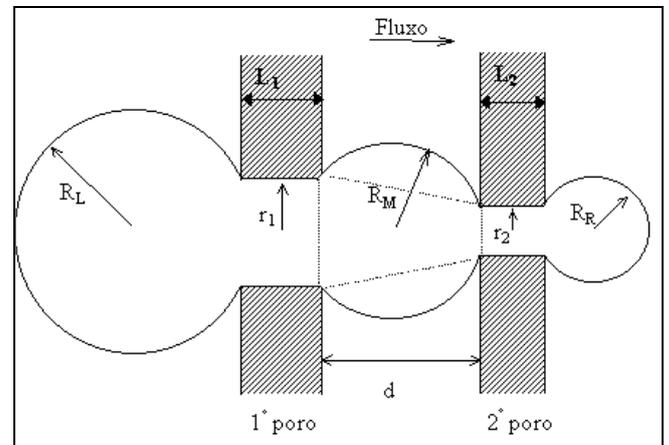


Fig. 3. Ilustração do glóbulo vermelho na passagem por dois poros cilíndricos curtos, coaxiais e paralelos.

As condições deduzidas na literatura para o glóbulo atravessar os poros são dadas pelas condições (a) e (b) a seguir [6]: (a) os pares de valores (r_1, L_1) , (r_2, L_2) devem estar dentro da faixa de valores que permitem a travessia no caso de um só poro isoladamente (estas condições também são suficientes quando a distância d entre os poros for suficientemente grande, pois, nesse caso, a travessia da célula acontece isoladamente através dos poros); (b) como o preenchimento esférico entre os poros permanece constante, a outra crucial condição é a de que a célula atinja a simetria esférica dos lados extremos de fora dos poros, $R_L = R_R$, como no caso de um só poro. Daí, nesta condição limite a célula transpõe os poros. Através do modelo genérico da Fig. 3 tem-se que a área (A) e o volume (V) do glóbulo podem ser escritos como:

$$A = 2\pi L_1 r_1 + 2\pi L_2 r_2 + 4\pi R_L^2 - 2\pi R_L h_L + 4\pi R_R^2 - 2\pi R_R h_R + 4\pi R_M^2 - 2\pi R_M h_1 - 2\pi R_M h_2 \quad (1)$$

$$V = \pi L_1 r_1^2 + \pi L_2 r_2^2 + \frac{4}{3}\pi R_L^3 - \frac{1}{3}\pi h_L^2(3R_L - h_L) + \frac{4}{3}\pi R_R^3 - \frac{1}{3}\pi h_R^2(3R_R - h_R) + \frac{4}{3}\pi R_M^3 - \frac{1}{3}\pi h_1^2(3R_M - h_1) - \frac{1}{3}\pi h_2^2(3R_M - h_2) \quad (2)$$

Outras relações geométricas úteis do modelo são:

$$R_L = \frac{r_1^2 + h_L^2}{2h_L} \quad R_R = \frac{r_2^2 + h_R^2}{2h_R} \quad R_M = \frac{r_1^2 + h_1^2}{2h_1} \quad (3)$$

$$R_M = \frac{r_2^2 + h_2^2}{2h_2} \quad R_M = \frac{1}{2}(d + h_1 + h_2)$$

Com estas relações (3), pode-se simplificar mais ainda as equações (1) e (2). Como A e V são independentes, derivando-se, em ambas as equações (1) e (2), h_R em relação à h_L e igualando estas derivadas, obtém-se, após simplificações, justamente a condição de simetria esférica $R_L = R_R$ [6]. Daí, as fórmulas que relacionam a área e o volume da célula com os elementos que definem os poros na qual a célula é capaz de transpor na situação limite de simetria esférica são:

$$L_1 = \frac{1}{2r_1} \left[\frac{A}{\pi} - 2r_2 L_2 - \frac{4r_1^4 h_R^2}{(r_2^2 + h_R^2 - \sqrt{(r_2^2 + h_R^2)^2 - 4r_1^2 h_R^2})^2} - \frac{r_2^4}{h_R^2} - \frac{r_1^4}{h_1^2} - 2r_1^2 + h_2^2 \right] \quad (4)$$

$$6 \left(\frac{V}{\pi r_1^3} - \frac{A}{2\pi r_1^2} \right) = \frac{6r_2^2 L_2}{r_1^3} - \frac{6r_2 L_2}{r_1^2} + \left(\frac{2r_1 h_R}{r_2^2 + h_R^2 - \sqrt{(r_2^2 + h_R^2)^2 - 4r_1^2 h_R^2}} - 1 \right)^3 \quad (5)$$

$$+ \frac{r_2^6}{r_1^3 h_R^3} - \frac{3r_2^4}{r_1^2 h_R^2} + \frac{3r_2^4}{r_1^2 h_R} + \left(\frac{r_1}{h_1} - 1 \right)^3 - \frac{3r_2^2 h_2}{r_1^3} + \frac{3h_2^2}{r_1^2} - \frac{h_2^3}{r_1^3} - 4$$

Aqui, conseguiu-se uma fórmula implícita (5) em que primeiramente se determina o valor de h_R (via *Matlab*) e então, uma vez dados os parâmetros do 2º poro e distância entre eles, pode-se, por (4), esboçar os gráficos das curvas limite de L_1 em função de r_1 . Os demais parâmetros h_1 , h_2 e uma equação para a estimativa da distância d entre os poros são dados por:

$$h_1 = \frac{-(d^2 + r_2^2 - r_1^2) + \sqrt{(d^2 + r_2^2 - r_1^2)^2 + 4d^2 r_1^2}}{2d}$$

$$h_2 = \frac{-(d^2 + r_1^2 - r_2^2) + \sqrt{(d^2 + r_1^2 - r_2^2)^2 + 4d^2 r_2^2}}{2d}$$

$$d = \sqrt[3]{\frac{3}{\pi} (V - \pi r^2 L)}$$

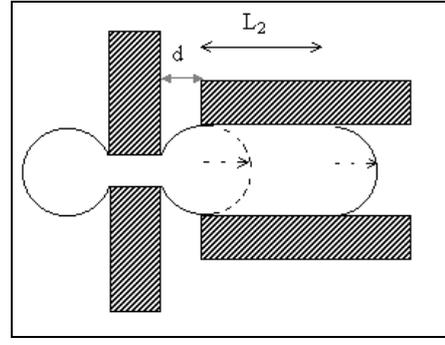


Fig. 4. Ilustração do glóbulo vermelho na travessia por dois poros cilíndricos (um curto seguido de outro longo).

A distância d pode ser estimada utilizando-se o valor do volume para uma célula típica (Tabela I), e, $d \leq 2\mu\text{m}$ garante uma passagem concomitante pelos dois poros em que o glóbulo preenche a parte central [6].

IV. PASSAGEM CONCOMITANTE POR DOIS POROS CILÍNDRICOS LONGOS, PARALELOS E COAXIAIS

Para o caso de poros longos, a Fig. 4 poderia ser um formato geométricopossível em que a distância d entre poros faria sentido. No entanto, o parâmetro d não apresenta um significado físico ao sistema já que uma variação no valor de d não muda o modelo geométrico assumido pela célula. Observa-se que o glóbulo continua “tangente” pela parte interna do segundo poro como ilustra a Fig. 5 na qual esta é, de fato, a forma geométrica a ser considerada para o modelo. Neste caso, tem-se:

$$R_M = r_2 = \frac{r_1^2 + h_1^2}{2h_1} = h_R \quad (6)$$

O valor de r_2 , na condição de poro longo $r_2 = h_R$, já está dentro do domínio de passagem do glóbulo por um poro longo isolado (neste caso, a passagem independente do comprimento L , [2]), dada pela equação:

$$r^3 - \frac{3Ar}{4\pi} + \frac{3V}{2\pi} = 0 \quad (7)$$

enquanto que os pares (r_1, L_1) já satisfazem o limite de passagem por um só poro curto. Para um eritrócito típico (Tabela I) encontra-se por (7): $r = 1,432 \mu\text{m}$.

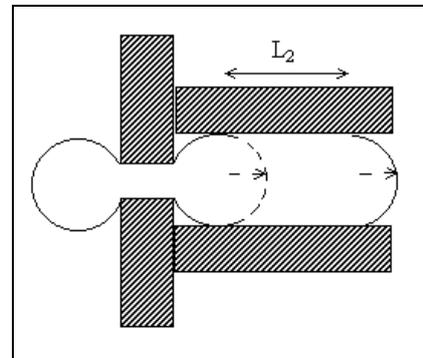


Fig. 5. Formato geométrico assumido pelo glóbulo na travessia por um poro curto seguido de um poro longo.

Estas condições colocadas acima são necessárias e, acrescentando-se a condição de contorno limite, $R_L = R_M$ (que é equivalente nesse caso, à $h_L = h_I = h_R$), juntas, formam um conjunto de condições suficientes para o eritrócito transpor os poros. O eritrócito oclui o poro quando $R_L > R_M$. Escrevendo-se as fórmulas de A e V encontra-se:

$$A = 4\pi R_L^2 + 2\pi r_1 L_1 - 2\pi R_L h_L + \frac{4\pi R_M^2}{2} - 2\pi R_M h_1 + 2\pi r_2 L_2 + \frac{4\pi R_M^2}{2} \quad (8)$$

ou, substituindo-se $R_M = r_2$ e R_L dado em (3) com $h_L = h_I$, obtém-se:

$$A = \pi \left[\frac{r_1^4}{h_1^2} + r_1^2 + 2r_1 L_1 + 2r_2 L_2 + 4r_2^2 - 2r_2 h_1 \right] \quad (9)$$

Um procedimento análogo com o volume dá:

$$V = \pi \left[\frac{r_1^6}{6h_1^3} + \frac{r_1^4}{2h_1} + r_1^2 L_1 + r_2^2 L_2 + \frac{4r_2^3}{3} - h_1^2 r_2 + \frac{h_1^3}{3} \right] \quad (10)$$

Como o segundo poro é longo, não interessa o valor de L_2 que deve ser eliminado na combinação das equações (9) e (10). Fazendo-se os cálculos obtém-se:

$$L_1 = \frac{1}{2} \frac{1}{r_1^2 - r_1 r_2} \left[\frac{2V}{\pi} - \frac{r_2 A}{\pi} - \frac{r_1^6}{3h_1^3} + \frac{r_1^4 r_2}{h_1^2} - \frac{r_1^4}{h_1} + \right. \quad (11)$$

$$\left. r_1^2 r_2 + \frac{4r_2^3}{3} + 2h_1^2 r_2 - 2r_2^2 h_1 - \frac{2h_1^3}{3} \right]$$

onde h_I é dado por $h_I = r_2 - \sqrt{r_2^2 - r_1^2}$ que se obtém de (6) observando-se o fato de que $r_1 \rightarrow 0 \Rightarrow h_I \rightarrow 0$. A condição $r_2^2 - r_1^2 \geq 0$ é automática, pois para eritrócitos típicos $r_2 \geq 1,432 \mu m$ (o segundo poro é longo) e o primeiro poro é curto ($r_1 \leq 1,432 \mu m$). Pelas mesmas observações, $h_1 > 0$ e o limite superior de r_2 usado aqui será $1,7 \mu m$ por razões de significado físico.

Quanto aos outros casos de poros longos: primeiro poro longo com o segundo curto é uma situação análoga a que foi discutida acima (com $r_I = R_M$ em vez de $r_2 = R_M$). No caso dos dois poros serem longos a passagem se dá sem restrições adicionais, pois a ausência de poro curto não proporciona formatos esféricos "inchados", permanecendo a célula "murcha", permitindo que esta siga o fluxo ultrapassando ambos os poros.

V. RESULTADOS E CONSIDERAÇÕES

A Fig. 6 ilustra uma família de curvas limite, variando-se o valor de r_2 (1,432, 1,5, 1,6 e $1,7 \mu m$) geradas pelo *Matlab*. As curvas obtidas em formato de 'U' no quadrante positivo são tais que o glóbulo transpõe os poros na situação limite de simetria esférica, ocluem internamente aos valores (r_I , L_I) internos à 'U' e transpõe os poros para valores abaixo da curva, como ocorria nos outros estudos da literatura [2-3],[6]. Verifica-se que à medida em que se aumenta o valor do raio do segundo poro, facilita-se a passagem da célula. Assim, pode-se testar a seletividade dos glóbulos vermelhos através da construção de um filtro mecânico artificial como o aparato geométrico da Fig. 5 em que o poro longo faz o papel de uma micropipeta de sucção facilitando o processo de fluxo.

Finalmente, a construção de filtros artificiais com mais de um canal cilíndrico, obviamente, tem um custo mais alto do

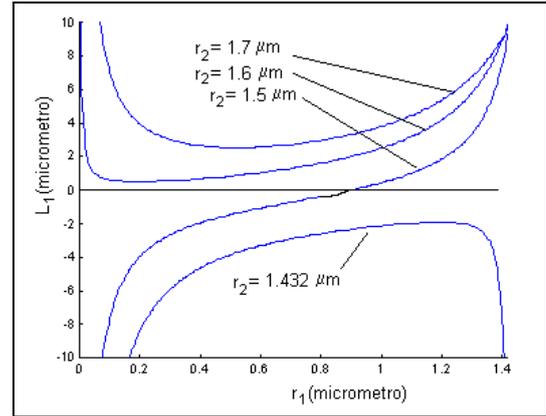


Fig. 6. Curvas limite de passagem do glóbulo vermelho típico por dois poros, sendo o segundo longo, variando-se o valor do raio do segundo poro.

que a construção que utiliza um único cilindro. No entanto, espera-se que o novo modelo matemático e as análises apresentadas contribuam para a elaboração de um modelo mais adequado da passagem do glóbulo vermelho através dos cordões de Billroth na polpa vermelha do baço, pois a passagem neste local pode ser concomitante por poros tanto curtos como longos e/ou só longos.

Referências

- [1] M. M. Wintrobe, L. G. Richard, D. R. Boggs. *Hematologia Clínica*, (9^o ed.), São Paulo: Manole, 1998.
- [2] P. J. Abatti. "Determination of the Red Blood Cell Ability to Traverse Cylindrical Pores", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44:209-212, 1997.
- [3] J. J. Rossetto, P. J. Abatti. "Determinação da habilidade da célula vermelha do sangue para transpor dois poros cilíndricos", *Bioingeniería y Física Médica Cubana*, 2(2): 25-35, 2002.
- [4] J. J. Rossetto, P. J. Abatti. "Análise da passagem da célula vermelha do sangue através de poros cilíndricos", *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, 3(1): 193-202, 2002.
- [5] M. A. Klausner et al. "Contrasting splenic mechanisms in the blood clearance of red blood cells and colloidal particles", *Blood*, 46:965, 1975.
- [6] J. J. Rossetto. *Tese de Doutorado: Análise de modelos de filtros mecânicos para eritrócitos*,--- Curitiba: CEFET-PR, 2003K. R. Nicole, "Title of paper with only first word capitalized," J. Name Stand. Abbrev., in press.
- [7] O. Linderkamp, H. J. Meiselman. "Geometric, osmotic, and membrane mechanical properties of density-separated human red cells", *Blood*, 59:1121, 1982.
- [8] E. A. Evans. "Membrane mechanics and cell adhesion", in: SCHID-SCHONBEIN, G. W. (Ed) *Frontiers in Biomechanics*, New York: Springer-Verlag, 3:17, 1986.
- [9] R. M. Hochmut. "Properties of red blood cells", in R. Skalak, S. Chien: *Handbook of Bioengineering*, New York: McGraw-Hill pp. 12.1:12.17, 1987.
- [10] L. T. Chen, L. Weiss. "The role of the sinus wall in the passage of erythrocytes through the spleen". *Blood*, 41, 1973.