

---

## FUNÇÃO RESPIRATÓRIA DO SANGUE

### I - INTEGRAÇÃO NO SISTEMA DE TRANSPORTE DE OXIGÉNIO\*

João A. Martins e Silva\*\*

#### RESUMO

*A função respiratória do sangue é analisada em conjunto com os principais componentes do sistema de transporte de oxigénio. Salientam-se os mecanismos intervenientes na oxigenação do sangue, definindo as variáveis mais importantes. Após uma breve revisão do controlo da eritropoiese pela eritropoietina, é focada a hemoglobina como principal transportador de oxigénio aos tecidos, bem como o efeito cooperativo induzido na molécula de hemoglobina pelo oxigénio. Diferencia-se a capacidade do conteúdo do sangue em oxigénio e respectiva dependência do poder oxifórico da hemoglobina. Mencionam-se os principais factores influentes no débito arterial de oxigénio, relacionando-os com os mecanismos reguladores da circulação sistémica. Finalmente, é analisada a difusão do oxigénio para os tecidos, a par do controlo da microcirculação, afinidade da hemoglobina para o oxigénio e exigências do metabolismo aeróbio.*

---

\* Adaptado da comunicação apresentada ao I Congresso de Química Clínica, Lisboa, 21-23 - Nov. - 1979.

\*\* Professor de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Lisboa

## INTRODUÇÃO

Em condições fisiológicas, cerca de 99% do oxigénio transportado pelo sangue aos tecidos circula em combinação química com a hemoglobina. Ao nível dos tecidos, o sangue liberta o oxigénio com pressão suficientemente elevada para que a difusão através das membranas celulares seja rápida e eficaz. Em troca, o sangue recebe o dióxido de carbono proveniente do metabolismo oxidativo e transporta-o, sem que haja alterações de pH, para os pulmões donde é eliminado para a atmosfera.

O transporte de ambos os gases respiratórios, que representa aparentemente a mais importante actividade fisiológica do eritrocito, é possibilitado por combinações químicas rápidas e facilmente reversíveis em que, além da hemoglobina, participa o outro contribuinte fundamental do eritrocito, a anidrase carbónica. Explica-se assim que, à margem da quantidade mínima de oxigénio e dióxido de carbono dissolvidos no plasma, quase todo o oxigénio seja conduzido aos tecidos sob a forma de oxiemoglobina e, em contrapartida, a maior parte do dióxido de carbono seja transportada como ião bicarbonato.

Ao nível dos pulmões e tecidos, o sangue intervém numa troca quase equimolecular de oxigénio por dióxido de carbono, devido ao transporte associado e interdependente daqueles dois gases, em que a captação de um facilita a libertação do outro, e vice-versa (efeitos Bohr e Haldane).

Atendendo às diminutas disponibilidades corporais (reservas) de oxigénio – o oxigénio em combinação existe quase exclusivamente nos sectores circulatório (cerca de 1000 ml ou na forma livre, nos pulmões (400 a 900 ml) – verifica-se que as necessidades metabólicas dependem em absoluto de um sistema que assegure, regularmente, o fornecimento de oxigénio, a par da eliminação do dióxido de carbono. Caso contrário, as reservas corporais em oxigénio são insuficientes para assegurar as necessidades do organismo além de 4 minutos em repouso, ou bastante menos em exercício.

Deste modo, a função respiratória do sangue não pode ser separada de todo um sistema complexo adequado ao transporte de oxigénio em que, além da hemoglobina (e metabolismo eritrocitário), participam as funções pulmonares e cardiovasculares.

No presente trabalho, a função respiratória do sangue será analisada a par dos restantes componentes do sistema de transporte de oxigénio. Cada um desses componentes actua de modo diferente, sendo dotado de grande

capacidade de adaptação e rapidez de resposta às exigências teciduais em oxigénio.

## **1 – Sistema de transporte de oxigénio – componentes principais**

Frequentemente designado por «função respiratória do sangue», o transporte de oxigénio é um fenómeno biológico complexo, relacionado, ou determinante, da evolução das espécies e correspondente adaptação ao ambiente. Ao actuar como aceitador final de electrões na cadeia respiratória, o oxigénio possibilita a fosforilação oxidativa mitocondrial e, conseqüentemente, confere elevado rendimento energético ao metabolismo. De forma a satisfazer as exigências metabólicas em oxigénio, a generalidade dos seres vivos terá desenvolvido um meio adequado ao transporte daquele gás, do exterior para todos os tecidos onde é requerido.

Esse mecanismo, que nos organismos mais evoluídos é representado pelo sistema circulatório, não resolve, contudo, todos os problemas inerentes à oxigenação tecidual. De facto, a solubilidade do oxigénio na água, bastante baixa, não permite, só por si, que as necessidades metabólicas sejam satisfeitas nos seres activos.

A presença, naquele sistema de perfusão corporal, de moléculas proteicas adaptadas ao transporte de oxigénio (como a hemoglobina), a par de outras moléculas de natureza química e funções relacionadas (por exemplo, a mioglobina), que abundam na massa muscular dos mamíferos, torna-se essencial à oxigenação tecidual. Por exemplo, na ausência de hemoglobina, o débito cardíaco do homem adulto em repouso teria de atingir valores cerca de 40 vezes superiores aos habituais, para equilibrar o fornecimento com as exigências teciduais em oxigénio.

O transporte de oxigénio no homem é assim uma função resultante da participação integrada de várias componentes (Quadro I), cada uma das quais depende estritamente de órgãos ou estruturas próprias, com sistemas reguladores individualizados.

Na sua essência, o sistema de transporte em causa, é um dispositivo que facilita a intercomunicação das células dos tecidos periféricos com uma fonte externa de oxigénio que, simultaneamente, actua como um local de eliminação do dióxido de carbono.

## QUADRO I

Componentes do sistema de transporte de oxigénio

Respiratório –	Trocas gasosas pulmonares
Circulatório –	{ Débito cardíaco Microcirculação

A ventilação pulmonar poderá ser como um mecanismo que possibilita a manutenção das pressões de oxigénio e dióxido de carbono a níveis constantes, respectivamente, 100 e 40 mmHg; por sua vez, o trabalho mecânico do coração bombeia o sangue continuamente entre os pulmões e o resto do organismo; o sangue, como meio de transporte dos gases respiratórios, oferece condições físico-químicas compatíveis a um sistema de duas fases, isto é, em que os três elementos transportados (oxigénio, dióxido de carbono e protões) são repartidos pela suspensão de eritrocitos no plasma; nestas condições, é minimizado o dispêndio energético que representa o transporte de gases pelo sangue.

No conjunto, o sistema de transporte do oxigénio assegura, ao nível da rede capilar periférica, tensões adequadas à difusão de oxigénio do sangue para os tecidos; deste modo, evita-se que as exigências do metabolismo aeróbio em oxigénio sejam limitadas pelas perdas que ocorrem durante a difusão. De facto, a tensão de oxigénio na extremidade venosa dos capilares é, em geral, bastante superior a zero; associadamente, a pressão de oxigénio no sangue venoso misturado oscila, no adulto normal em repouso, por 35 - 40 mmHg.

Embora os valores da  $\bar{PvO}_2$  não correspondam claramente ao consumo de oxigénio (pelo menos no homem e animais de grande porte), admite-se que

sejam um reflexo de potenciais reservas circulatórias, a utilizar em situações de emergência.

Assim, não só todo o sistema de transporte de oxigénio evidencia acentuada capacidade de adaptação como, também, cada um dos seus componentes pode, por mecanismos próprios, adaptar-se a exigências metabólicas variáveis.

Pelo contrário, quando a quantidade de oxigénio fornecido permanece aquém das necessidades teciduais, sobrevém a hipoxia, ou, em casos extremos, a anoxia, limitando de forma mais ou menos acentuada funções sectoriais ou globais. É o que sucede, por exemplo, na anemia, considerada como uma das causas possíveis de hipoxia tecidual. Alguns sintomas de anemia, por exemplo, a fadiga, seriam efeitos directos da hipoxia, enquanto outros, tais como as palpitações ou a dispneia, reflectiriam a adaptação do sistema circulatório e/ou respiratório aquelas situações.

Além da redução de concentração, também alterações específicas na função ou propriedades da hemoglobina podem ocasionar, por mecanismos semelhantes, hipoxia periférica.

A hipoxia subsequente a um defeito da função respiratória do sangue tende a ser compensada pela intervenção de um, vários ou todos os componentes do sistema de transporte de oxigénio. Observam-se idênticas reacções adaptativas, de longa ou curta duração, quando a hipoxia é secundária a outras causas, tais como disfunções pulmonares, cardiovasculares ou teciduais. Em qualquer dos casos, o consumo tecidual do oxigénio depende da eficácia funcional de todos os componentes do sistema de transporte, a analisar seguidamente.

## 2 - Oxigenação do sangue

A massa eritrocitária poderá ser comparada a um órgão volumoso que participa, quase exclusivamente, no fornecimento do oxigénio aos tecidos. Neste aspecto, as propriedades do sangue dependem essencialmente de duas características, uma inerente à massa eritrocitária e a outra relacionada com as funções próprias da hemoglobina; a primeira é representada pela existência, nos eritrocitos, de elevada concentração de pontos de fixação com grande afinidade para o oxigénio e protões; a segunda característica relaciona-se intimamente com o efeito cooperativo da hemoglobina, na presença do oxi-

génio ou outros ligandos. Deixando para outro momento a análise das propriedades físico-químicas da hemoglobina, analisaremos por agora os factores que afectam directamente o teor de oxigénio no sangue.

### **A hemoglobina como transportador de oxigénio**

A existência no sangue de elevada concentração de pontos de fixação para o oxigénio e protões deriva da localização da hemoglobina num meio próprio, separado do plasma. Na verdade, a concentração de hemoglobina nos eritrocitos, bastante elevada (cerca de 330 g/litro), aproxima-se do limite de solubilidade; a fracção de volume ocupada pelas moléculas de hemoglobina humana, em contacto estreito entre si, quase iguala o volume da forma cristalizada.

Conhece-se ainda pouco sobre os factores que regulam a massa eritrocitária e hemoglobina circulante.

Em condições normais, a concentração da hemoglobina, bem como a massa eritrocitária circulante são, no homem adulto, bastante constantes. Diariamente, cerca de 1% do total eritrocitário e de hemoglobina são destruídos e substituídos por igual fracção, formada na medula óssea. Deste modo, apenas 0,1 mmoles de hemoglobina correspondendo a 20 ml de sangue, são sintetizados por dia, mantendo os níveis totais em circulação em cerca de 30 mmoles. A concentração da hemoglobina circulante, em qualquer momento dependente da respectiva média de produção e degradação, é o principal determinante da função de transporte de oxigénio pelo sangue e, adicionalmente, do transporte de dióxido de carbono, em direcção oposta.

A manutenção da concentração de hemoglobina a níveis fisiológicos seria, em grande parte, dependente de uma hormona – a eritropoietina – com acção relevante, senão essencial, na iniciação e controlo da eritropoiese. Embora de forma ainda controversa, admite-se que o rim seja o principal centro regulador da produção da eritropoietina (Fig. 1).

Independentemente dos mecanismos propostos, a formação da eritropoietina (renal ou extra-renal), seria determinada pelo conteúdo de oxigénio no sangue arterial. Posteriormente, foi verificado que a produção da eritropoietina poderia ser estimulada pela hipoxia, subsequente à hipoxemia arterial ou aumento da afinidade da hemoglobina para o oxigénio. Todavia, a variação

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA DO SANGUE - I  
 INTEGRAÇÃO NO SISTEMA DE TRANSPORTE DE OXIGÉNIO

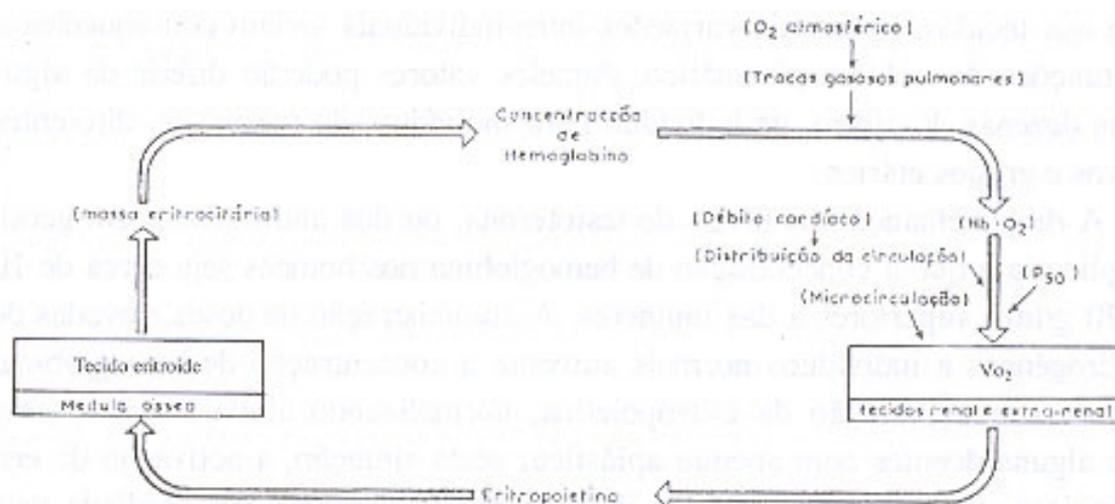


Fig. 1 - Acção da eritropoietina na eritropoiese, em que se faz depender a produção eritrocitária e concentração de hemoglobina da tensão de oxigénio tecidual (tecidos renais e/ou extra-renais). Neste esquema é ainda salientada a participação dos principais componentes do sistema de transporte de oxigénio na oxigenação tecidual.

da massa eritrocitária em resposta à hipoxia é um processo lento, precedido pela intervenção de outros mecanismos compensadores.

Excluindo diversos tipos de policitemia – uns caracterizados por produção autónoma de eritropoietina, outros cuja eritropoiese é independente daquela hormona – poder-se-á considerar, na generalidade, que o aumento da eritropoiese (bem como a da concentração de hemoglobina) representa uma resposta fisiológica à hipoxia, mediada pela eritropoietina.

Embora a produção ou secreção de eritropoietina seja considerada, em geral, como o factor que regula a eritropoiese, nem sempre assim sucede, particularmente em situações caracterizadas por disfunção da medula óssea ou carência de ferro; neste caso, a actividade eritropoiética poderá não reflectir os níveis de eritropoietina em circulação.

A concentração de hemoglobina poderia ainda ser influenciada por outros factores, associados ou não à eritropoietina; entre outros, têm sido mencionados, como possíveis efectores, as variações da glicólise eritrocitária e os níveis circulantes de testosterona. De facto, a concentração média de hemoglobina do homem e mulher adultos, saudáveis e residentes ao nível do mar é de, respectivamente, 150 e 130 g/l. Em qualquer dos sexos, a concentração de hemoglobina mantém-se, dia após dia, quase inalterável, possibilitando condições óptimas ao fluxo eritrocitário e consequente transporte de oxigé-

nio aos tecidos. Eventuais variações intra-individuais seriam conseqüentes a flutuações do volume plasmático. Aqueles valores poderão diferir de algumas dezenas de g/litro, de indivíduo para indivíduo, do mesmo ou diferentes sexos e grupos etários.

A dissemelhança nos níveis de testosterona, ou dos androgéneos em geral, explicariam que a concentração de hemoglobina nos homens seja cerca de 10 a 20 g/litro superiores à das mulheres. A administração de doses elevadas de androgéneos a indivíduos normais aumenta a concentração de hemoglobina, bem como a secreção da eritropoietina, normalizando ainda a eritropoiese em alguns doentes com anemia aplástica; nesta situação, a activação da eritropoiese, em parte independente da eritropoietina, talvez seja mediada pela estimulação directa da síntese de hemoglobina pelos androgéneos, tal como se verifica para alguns esteróides.

Outras hormonas também parecem induzir alterações na concentração de hemoglobina. Neste caso, exemplificado pela anemia vulgarmente associada ao hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipoadrenalismo e pós-castração, torna-se difícil diferenciar os efeitos dependentes da eritropoietina de outros factores secundários.

É ainda pouco claro o significado fisiológico ou clínico daquelas diferenças individuais, no mesmo ou diferentes sexos. Sabe-se, contudo, que alguns parâmetros do sangue, relacionados com o transporte de oxigénio, variam na dependência dos níveis de hemoglobina. É o que se verifica, por exemplo, com a concentração do 2,3-difosfoglicerato eritrocitário, cerca de 0,3 - 0,5 mmoles mais elevada nas mulheres que no homem e que, em indivíduos do mesmo sexo, se correlaciona inversamente com a concentração de hemoglobina.

Também nas mulheres, o pH arterial é ligeiramente superior ao do homem, talvez devido a diferenças na ventilação pulmonar.

Virtualmente, todo o oxigénio que difunde dos alvéolos para o sangue combina-se reversivelmente com a hemoglobina, formando a oxiemoglobina. Apenas uma fracção mínima de oxigénio é veiculada em solução no plasma ou eritrócitos (cerca de 0,003 ml/100 ml de sangue), aos valores normais da pressão parcial do oxigénio no sangue arterial e, como tal, não apresenta qualquer significado fisiológico.

### Capacidade do sangue em oxigênio

Devido a um efeito cooperativo positivo, a combinação da hemoglobina com o oxigênio reflecte-se numa curva de aspecto sigmoide (Fig. 2). Em consequência, a quantidade de oxigênio que se combina com a hemoglobina aumenta rapidamente, à medida que os valores da pressão parcial do gás ( $PO_2$ ) no meio se elevam, até cerca de 50 mmHg; a valores superiores de  $PO_2$ , a saturação da hemoglobina com oxigênio torna-se mais lenta. De qualquer forma, poder-se-á considerar um nível máximo, em que toda a hemoglobina está combinada com oxigênio, designado por capacidade de oxigênio. Esta quantidade representa o produto da concentração (g/100 ml) pelo poder oxifórico da hemoglobina, isto é, pelo volume de oxigênio (1,39 ml) que se fixa a cada grama de hemoglobina. Ressalvando as variações implícitas a outros valores teóricos reconhecidos (1,34 ou 1,36), o poder oxifórico da hemoglobina poderá ainda ser limitado por condições de oxigenação defi-

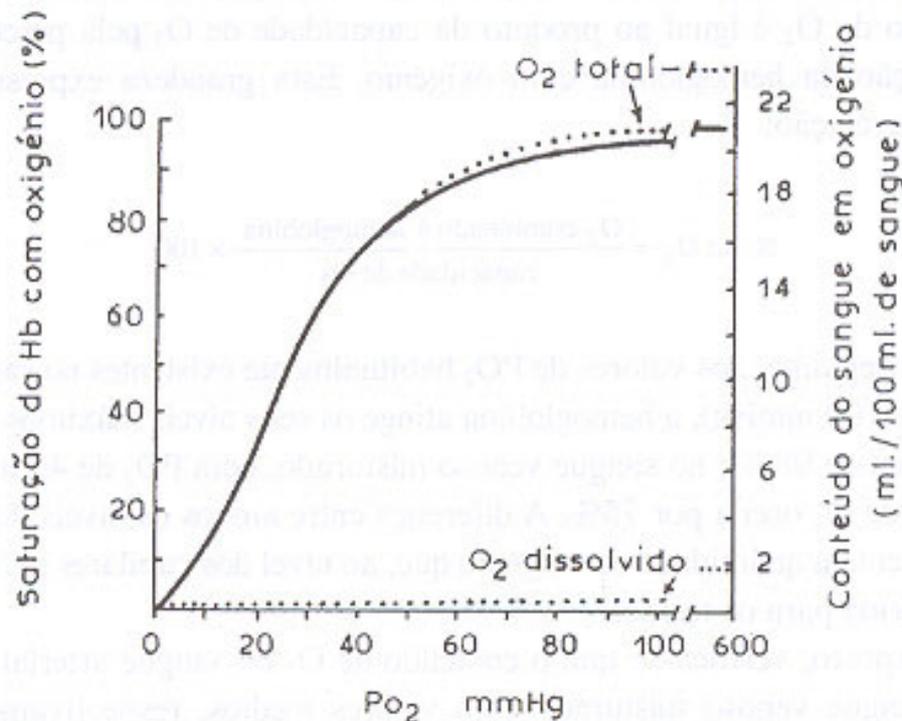


Fig. 2 - Curva de dissociação da oxiemoglobina (curva sigmoide) a pH 7,4,  $PCO_2$  de 40 mmHg e 37°C de temperatura, evidenciando o conteúdo total de oxigênio no sangue (a tracejado) para 15 g/100 ml de concentração da hemoglobina. Em comparação com a quantidade de oxigênio combinado à hemoglobina, é referenciada a quantidade transportada em solução no plasma (a pontilhado).

ciente, presentes nos fumadores, ou em não-fumadores que vivam em meio urbano. Em ambos os casos, a redução do poder oxifórico da hemoglobina (para valores próximos de 1,20 a 1,25 ml de O<sub>2</sub> nos fumadores) resulta da combinação do monóxido de carbono a parte dos átomos de ferro constituintes da hemoglobina.

Sendo de 1,39 ml O<sub>2</sub> e 15 g/100 ml, respectivamente, os valores do poder oxifórico e da concentração da hemoglobina, o volume máximo de oxigénio susceptível de se combinar com aquela hemoproteína totalizará 20,8 ml O<sub>2</sub>/100 ml de sangue; este valor será obviamente inferior na anemia ou em presença de compostos de hemoglobina (p. ex., metaemoglobina ou carboxiemoglobina) que limitam o poder oxifórico do sangue.

### Conteúdo do sangue em oxigénio

A menos que a hemoglobina esteja integralmente oxigenada, o conteúdo de oxigénio no sangue será menor que o valor da capacidade de O<sub>2</sub>. De facto, o conteúdo de O<sub>2</sub> é igual ao produto da capacidade de O<sub>2</sub> pela percentagem de saturação da hemoglobina com oxigénio. Esta grandeza expressa a seguinte interrelação:

$$\% \text{ sat O}_2 = \frac{\text{O}_2 \text{ combinado à hemoglobina}}{\text{capacidade de O}_2} \times 100$$

Por conseguinte, aos valores de PO<sub>2</sub> habitualmente existentes no sangue arterial (95 a 100 mmHg), a hemoglobina atinge os seus níveis máximos de saturação (cerca de 98%); no sangue venoso misturado, com PO<sub>2</sub> de 40 mmHg, a saturação de O<sub>2</sub> oscila por 75%. A diferença entre ambos os níveis de saturação representa a quantidade de oxigénio que, ao nível dos capilares periféricos, foi transferida para os tecidos.

Pelo exposto, verifica-se que o conteúdo de O<sub>2</sub> no sangue arterial é superior ao sangue venoso misturado com valores médios, respectivamente, de 20,4 e 15,6 ml de O<sub>2</sub>/100 ml de sangue (ou volumes %). Variações da capacidade de O<sub>2</sub> e/ou da saturação da hemoglobina com O<sub>2</sub> repercutem-se no conteúdo de O<sub>2</sub> do sangue arterial e venoso; no caso do sangue arterial, essas modificações poderão causar sérias limitações à oxigenação tecidual, sobre-

tudo quando os restantes componentes do sistema de transporte do oxigénio não intervêm de forma adequada. É o que se verifica, p. ex., em anemias graves ou em situações que limitam a oxigenação do sangue arterial (quer por diminuição da concentração do oxigénio atmosférico ou por espessamento da barreira alvéolo-capilar).

Por seu lado, o conteúdo de  $O_2$  no sangue venoso, além de estar sujeito ao teor do sangue arterial, poderá ser acentuadamente reduzido em condições de exercício físico extremo; aqui, em consequência do aumento das exigências metabólicas corporais, a saturação da hemoglobina com o oxigénio pode descer para níveis por vezes próximos de 25%.

### 3 – Débito arterial em oxigénio

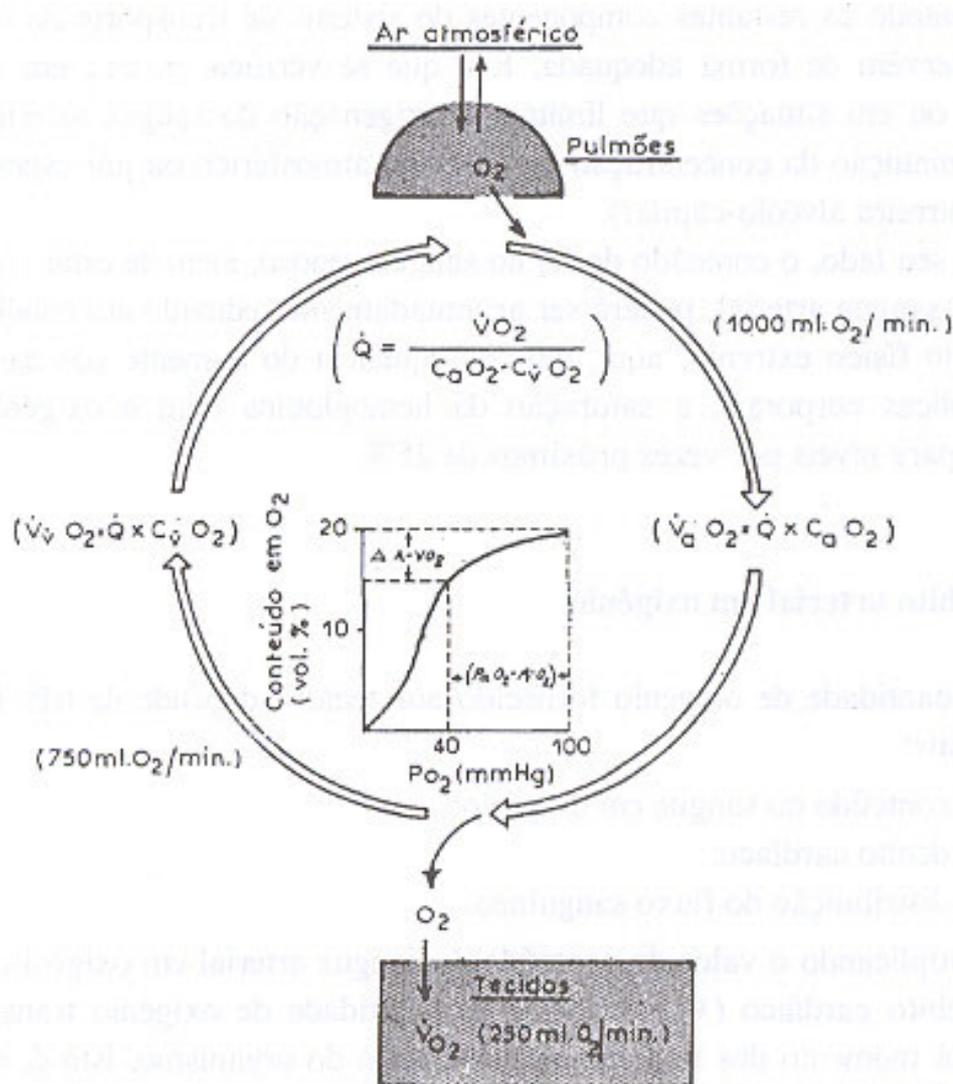
A quantidade de oxigénio fornecido aos tecidos depende de três factores principais:

- a) conteúdo do sangue em oxigénio;
- b) débito cardíaco;
- c) distribuição do fluxo sanguíneo.

Multiplicando o valor do conteúdo do sangue arterial em oxigénio ( $CaO_2$ ) pelo débito cardíaco ( $\dot{Q}$ ) obtem-se a quantidade de oxigénio transportado em cada momento dos pulmões para do resto do organismo, isto é, o débito arterial de oxigénio ( $\dot{V}aO_2$ ).

$$\dot{V}aO_2 \text{ (l/min)} = CaO_2 \text{ (ml } O_2\text{/l)} \times \dot{Q} \text{ (l/min)}$$

Em condições normais, o débito cardíaco varia entre 5 a 6 l/min, pelo que a capacidade de oxigénio transportado pelo sangue aos tecidos será de, aproximadamente, 1 l/min. Este volume excede largamente, em repouso, a quantidade de oxigénio que difunde para os tecidos, a qual, por sua vez, depende das exigências metabólicas e coeficiente de difusão das moléculas de oxigénio. De facto, no homem normal em repouso, apenas 1/4 (250 ml/min) do oxigénio transportado pelo sangue arterial passa para os tecidos; explica-se assim a elevada saturação (cerca de 75%) em oxigénio do sangue venoso misturado, correspondente ao débito venoso em  $O_2$  ( $P\bar{v}O_2$ ), ou seja, à quantidade de oxigénio (750 ml/min) não consumida pelos tecidos (Fig. 3).



**Fig. 3** – Relação entre o consumo de oxigénio pelos tecidos ( $\dot{V}O_2$ ) e os débitos arterial ( $\dot{V}_a O_2$ ) e venoso ( $\dot{V}_v O_2$ ) de oxigénio. Em repouso, são consumidos pelos tecidos periféricos cerca de 250 ml de O<sub>2</sub>/min. Através da curva de dissociação da oxiemoglobina, é evidenciada a diminuição do conteúdo do sangue (diferença artério-venosa) em oxigénio (cerca de 25%), após a oxigenação tecidual; a dessaturação do sangue arterial em oxigénio acompanha a diminuição da P<sub>O<sub>2</sub></sub> no sangue que perfunde os capilares periféricos, desde os valores registados na extremidade arterial (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, 95 mmHg) para os verificados, em média, na extremidade venosa (P<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, 40 mmHg).

A diferença entre o débito arterial e venoso de  $O_2$  reflecte o consumo de oxigénio pelos tecidos, em cada minuto ( $\dot{V}O_2$ , l/min);

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}_aO_2 - \dot{V}_vO_2$$

O consumo tecidual de oxigénio pode ainda ser obtido através da equação de Fick,

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$$

em que  $\dot{Q}$  representa o débito cardíaco e  $(CaO_2 - C\bar{v}O_2)$  expressa a diferença arterio-venosa do conteúdo em oxigénio.

### Débito cardíaco

Durante o exercício máximo, as exigências metabólicas em oxigénio pelo músculo esquelético aumentam acentuadamente em relação aos valores de repouso: 240 ml de  $O_2$ /min para 3000 ml  $O_2$ /min ou, até 6000 ml  $O_2$ /min, em atletas em esforço máximo. A satisfação de tão elevado consumo de  $O_2$  é possibilitado pelo reforço do débito cardíaco e por um aumento da extracção de oxigénio do sangue pelos tecidos. Este último aspecto será analisado mais adiante. Por agora cabe acentuar que, a dado nível metabólico ( $\dot{V}O_2$  constante), o débito cardíaco e a diferença arterio-venosa em  $O_2$  variam em sentido inverso, segundo uma relação hiperbólica (Fig. 4); em situações de falência do débito cardíaco, a outra variável poderá aumentar para 5 a 12 ml  $O_2$ /ml. No exercício, além do aumento do débito cardíaco (até 3 vezes o normal) e da diferença artério-venosa em  $O_2$  (até o quádruplo do normal), também o eventual reforço de ventilação (até 20 vezes o nível basal) participam, em conjunto, no fornecimento de quantidades suplementares de oxigénio aos tecidos: desta forma é equilibrado o exagerado consumo tecidual, por vezes cerca de 20 vezes superior ao registado em repouso.

O principal determinante do débito cardíaco parece ser a actividade metabólica; em plano secundário situam-se a viscosidade do sangue e a volémia; a redução do hematócrito ou a hipervolémia são acompanhadas por elevação do débito cardíaco, a menos que se verifiquem alterações da resistência periférica. Aparentemente, nem a  $PaO_2$  ou o conteúdo de  $O_2$  arterial afectam o débito cardíaco.

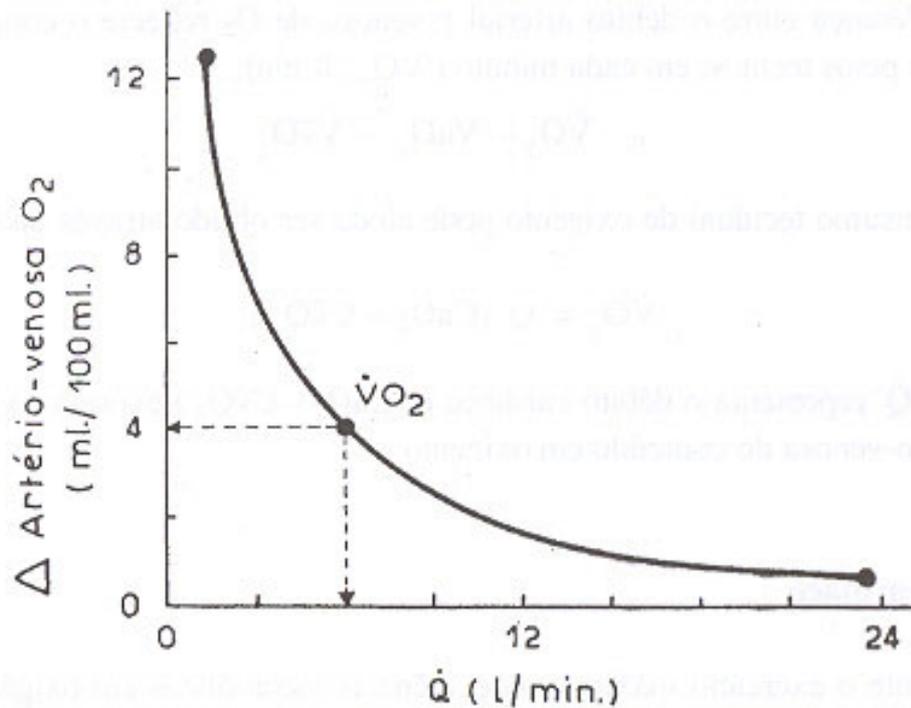


Fig. 4 - Relação hiperbólica entre a diferença artéria -venosa em oxigênio ( $\Delta$  artério-venosa) e o débito cardíaco ( $\dot{Q}$ ), para um consumo tecidual de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) de 250 ml/min.

#### Distribuição do débito cardíaco - resistências periféricas

Por sua vez, a distribuição do débito cardíaco depende das diferenças relativas na resistência arteriolar, entre todos os sectores corporais. Essas diferenças baseiam-se num sistema de controlo, neural ou metabólico, que actuando na resistência arteriolar, é accionado por estímulos locais ou gerais. Por intermédio dos impulsos nervosos gerados em reacções químicas cerebrais ou no sistema nervoso periférico, sobrevêm adaptações circulatórias, locais ou gerais; o débito cardíaco também pode ser afectado por factores neuro-humorais que, incidindo no coração, lhe modificam a força e, sobretudo, a frequência contráctil. A nível periférico intervêm impulsos de origem metabólica que, ao actuarem na circulação regional ou rede capilar, modificam as características do fluxo local.

Explica-se assim que a hiperactividade metabólica, ao provocar a diminuição da resistência arteriolar local, e, conseqüentemente, a redistribuição do fluxo sanguíneo para as regiões corporais mais activas, seja acompanhado por aumento do retorno venoso e correspondente acréscimo do débito cardíaco.

O aumento local do fluxo sanguíneo torna-se vantajoso de duas formas: por um lado, incrementa a quantidade de oxigénio fornecido em cada minuto ao sector tecidual perfundido; por outro, ao densificar a rede capilar (devido à abertura de microvasos que se encontravam encerrados) encurta a distância de difusão entre o sangue capilar e as células do tecido envolvente, com melhoria correspondente da oxigenação local.

A redistribuição do débito cardíaco, por variação controlada da resistência arteriolar, é ainda dotada de grande flexibilidade, podendo modificar-se rapidamente, em função das exigências metabólicas de sectores corporais distintos. Esta capacidade de adaptação torna-se sobretudo evidente (e valiosa) quando as condições de transporte do oxigénio são subvertidas, por exemplo, pelo exercício, mudanças bruscas de altitude ou colapso circulatório.

A redistribuição do fluxo sanguíneo, além de ir ao encontro das exigências teciduais em oxigénio, também possibilita outras funções inerentes à circulação. Admite-se a existência de mecanismos reguladores específicos a cada tecido, embora controlados pelo sistema que preserva o equilíbrio entre o fornecimento e o consumo tecidual de oxigénio. Para esse equilíbrio, em que intervém a redistribuição do débito cardíaco, pressupõem-se dois tipos de tecidos, uns com intensa actividade aeróbia e outros com reduzidas exigências em oxigénio.

O consumo de oxigénio difere de órgão para órgão (Tabela I). Nos cálculos efectuados, com base no consumo de  $O_2/g$  tecido, destaca-se o coração, com um valor quase três vezes superior ao evidenciado pelo rim, fígado e cérebro e muito maior que o dos restantes tecidos, designadamente o músculo esquelético. Por essa relação poder-se-ia admitir que as necessidades de oxigénio seriam acompanhadas por idêntica distribuição relativa do débito sanguíneo, o que na realidade não sucede.

De facto, quando se considera cada órgão ou tecido intacto, obtém-se uma ordem de importância distinta quanto ao consumo total de oxigénio: o músculo esquelético, que perfaz cerca de 50% do peso corporal, utiliza à sua conta cerca de 30% de todo o consumo de oxigénio, enquanto o rim não ultrapassa os 6%. No entanto, ambos os tecidos recebem igual proporção de débito cardíaco (cerca de 1/5 do total), excepto quando se considera o fluxo por grama de tecido; nestas condições, o rim revela-se um órgão hiperperfundido, sendo o músculo hipoperfundido, o que estaria em relação com as funções acessórias da circulação a nível desses tecidos, bem como na forma

TABELA I

Débito cardíaco ( $\dot{Q}$ ), diferença arterio-venosa em oxigénio ( $\Delta A-V \dot{V}O_2$ ), consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_2$ ) e pressão parcial de oxigénio no sangue venoso misturado ( $P\bar{v}O_2$ ) a nível de vários órgãos, em repouso e exercício máximo

	$\dot{Q}$ (l/min)		$\Delta A-V \dot{V}O_2$ (ml/100l)		$\dot{V}O_2$ (ml/min)		$P\bar{v}O_2$		
	repouso	exercício	repouso	exercício	repouso	exercício	(mm/Hg)		
	(*)				(*)				
Coração	0,25	1,0	1,00	11,0	11	30	0,12	120	25
Músculo esquelético	1,20	0,03	22,00	8,0	15	80	0,002	3000	35
Cérebro	0,75	0,6	0,75	6,0	6	60	0,04	-	333
Fígado (território esplênico)	1,50	0,6	0,30	4,5	-	70	0,04	-	45
Rim	1,20	4,5	0,25	1,5	-	18	0,05	-	60
Pele	0,50	0,13	0,60	1,5	-	10	0,04	-	-
Outros	0,60	-	0,10	-	-	-	-	-	-
Total ou Média	6,00	- 10	25,00	4,5	15	300	- 0,014	4000	40

(\*) ml/minuto/g tecido

como obtêm o oxigénio de que necessitam. No caso do rim, as exigências metabólicas impostas pela depuração e formação de urina são asseguradas por uma perfusão elevada, desnecessária no músculo em repouso.

A pele pode ser também englobada no grupo dos tecidos hiperperfundidos, em que o débito sanguíneo ultrapassa largamente as exigências metabólicas específicas. O fluxo sanguíneo dirigido à pele possibilita, em condições normais, a manutenção da temperatura corporal, sob controlo dos centros térmicos do tronco cerebral. Esta função poderá justificar a perfusão relativamente elevada da pele, embora sem contrapartida no consumo de oxigénio, bastante baixo.

Quanto ao coração, que utiliza cerca de 10% do consumo corporal em  $O_2$ , a situação é inteiramente diferente. Admite-se que a actividade metabólica do miocárdio determina a perfusão coronária, embora esta represente apenas 4% do débito cardíaco. Todavia, o coração pode considerar-se um órgão bem irrigado, em que as necessidades metabólicas são asseguradas por um elevado índice de extracção de oxigénio.

Por conseguinte, as exigências teciduais em oxigénio podem ser preenchidas de duas formas: perfusão abundante (como no rim) ou extracção elevada de oxigénio (como no miocárdio). Os valores de  $P\bar{V}O_2$  reflectem os débitos regionais, sendo tanto mais elevados quanto maiores forem os índices de perfusão; acessoriamente, quando a  $P\bar{V}O_2$  se torna inferior a 20-25 mmHg, poderá conduzir à hipoxia local. Nestas condições, a pressão de oxigénio na rede capilar situa-se abaixo dos níveis adequados à oxigenação tecidual.

A  $P\bar{V}O_2$  reflecte, de uma forma geral, o conteúdo arterial em oxigénio, por sua vez dependente do débito cardíaco, concentração de hemoglobina, poder oxifórico e saturação da hemoglobina com oxigénio. Por conseguinte, a redução de qualquer daqueles factores, em conjunto ou isoladamente, além de diminuir a  $\dot{V}aO_2$  conduz ao abaixamento da  $P\bar{V}O_2$  e a eventual hipoxia tecidual, a menos que sobrevenham compensações que restabeleçam a eficiência da oxigenação local.

Quando o fornecimento de oxigénio é limitado, por exemplo por falência cardíaca ou anemia grave, sobrevem uma redistribuição do fluxo sanguíneo; neste caso, os tecidos com baixa extracção de oxigénio passam a receber menos sangue, a favor de tecidos com extracção elevada de oxigénio. Aqueles sectores, constituídos por tecidos com elevada perfusão e baixa extracção de oxigénio, como que representam uma área de reserva em oxigénio, potencialmente utilizável em situações de emergência.

Por razões semelhantes, o débito cardíaco é redistribuído durante o exercício, de forma a satisfazer o aumento do consumo de  $O_2$  do miocárdio e da musculatura esquelética, que podem atingir valores, respectivamente, 4 a 40 vezes superiores aos de repouso.

A redistribuição do fluxo sanguíneo far-se-á, neste caso, à custa dos territórios esplâncnico e renal, possibilitando o desvio do débito cardíaco quase exclusivamente para os músculos (Tabela I). Em contraste, afigura-se diminuto o incremento da perfusão coronária, não obstante o aumento registado na actividade metabólica do miocárdio.

As diferenças de perfusão/consumo de oxigénio, relativas ao músculo esquelético e miocárdio, acentuam um ponto indiscutível: o controlo geral da circulação pelo débito cardíaco, que aumenta ou diminui a par da actividade corporal, é necessariamente completado por mecanismos de regulação local, autónomos, que distribuem o fluxo sanguíneo segundo as particularidades

funcionais e metabólicas dos diversos sectores corporais. Este aspecto será imediatamente analisado.

#### 4 – Difusão do oxigénio para os tecidos

Em condições fisiológicas, a quantidade de oxigénio disponível no sangue arterial ultrapassa substancialmente a quantidade de oxigénio recebido pelos tecidos periféricos, no mesmo período. Aquele excedente continua a observar-se, mesmo quando a saturação arterial em oxigénio desce até cerca de 50%, desde que a capacidade de O<sub>2</sub> e débito cardíaco permaneçam a níveis normais. Todavia, a quantidade de oxigénio que difunde para os tecidos é determinada não só pelas respectivas necessidades metabólicas mas, ainda, pelo índice de difusão das moléculas de oxigénio, do sangue para o sector adjacente (Fig. 5).

A difusão é um fenómeno passivo, dependente de duas variáveis: coeficiente de difusão (D) e gradiente de PO<sub>2</sub> entre o sangue e as mitocondrias. O co-

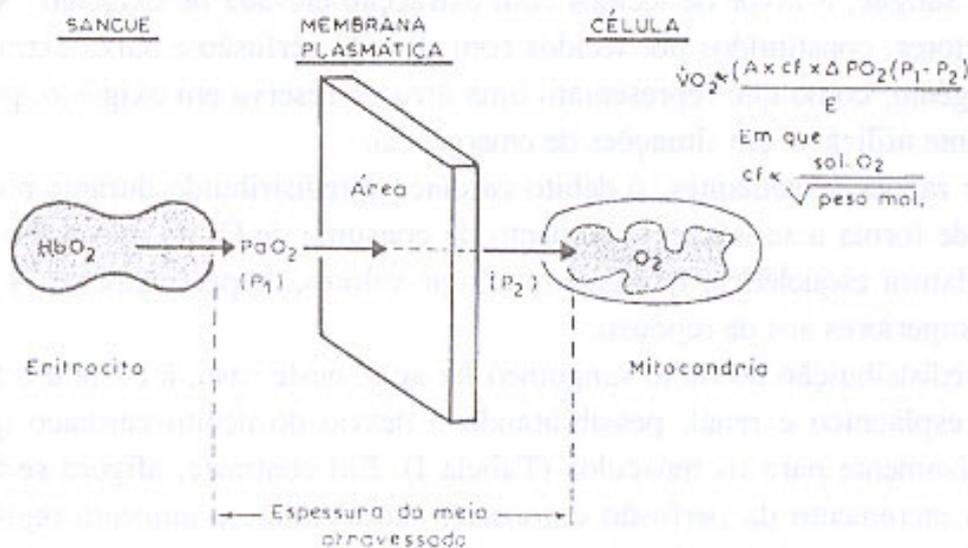


Fig. 5 – Difusão do oxigénio do sangue para as mitocondrias. A quantidade de oxigénio ( $\dot{V}O_2$ ) difundido é proporcional ( $\alpha$ ) à área (A), coeficiente de difusão (cf) e diferença de pressão parcial de oxigénio ( $\Delta PO_2$ ) entre o sangue ( $P_1$ ) e as mitocondrias ( $P_2$ ), sendo inversamente proporcional à espessura dos tecidos (E) atravessados pelo oxigénio. O coeficiente de difusão é proporcional à constante de solubilidade de oxigénio e inversamente proporcional à raiz quadrada do seu peso molecular.

eficiente de difusão é influenciado pelas características físicas do oxigénio e disposição geométrica do local onde se processa a difusão (área e espessura).

Por conseguinte, a quantidade de oxigénio que difunde para os tecidos em dado período ( $\dot{V}O_2 / dt$ ) pode ser expressa pela seguinte equação:

$$\dot{V}O_2 / dt = D (PO_2 \text{ capilar} - PO_2 \text{ mitocondrial})$$

Pela lei de Fick aplicada à difusão, verifica-se que a quantidade de oxigénio que difunde, por minuto, do sangue para as mitocondrias, é directamente proporcional ao gradiente de  $PO_2$  entre ambos os sectores. No entanto, sendo a  $PO_2$  mitocondrial bastante baixa, talvez inferior a 1 mmHg, o seu valor perde significado; a  $PO_2$  capilar torna-se então a única variável da equação anterior, assumindo importância relevante na difusão do oxigénio.

### Afinidade da hemoglobina para o oxigénio

Entretanto, a  $PO_2$  capilar é determinada pelo conteúdo de  $O_2$  presente no sangue em qualquer ponto do trajecto capilar e, também, pela posição da curva de dissociação da oxiemoglobina. Este parâmetro é um dos factores que condicionam a descarga de oxigénio ao nível dos capilares periféricos, bem como a oxigenação pulmonar da hemoglobina.

Simplificadamente, a curva de dissociação da oxiemoglobina estabelece uma relação sigmoide entre a pressão parcial do oxigénio no plasma ( $PO_2$ ) e a percentagem de saturação da hemoglobina com oxigénio (Fig. 2). A posição da curva poderá ser modificada, isoladamente ou em conjunto, por diversos efectores – tais como a temperatura, concentração de protões ( $H^+$ ),  $CO_2$  e/ou fosfatos orgânicos eritrocitários (sobretudo pelo 2,3-disfosfoglicerato) – enquanto a forma tende a afastar-se do aspecto sigmoide em diversas hemoglobinopatias.

A posição da curva de dissociação da oxiemoglobina é vulgarmente explicitada pelo valor da  $P 50 \text{ standard}$  ( $P 50 \text{ st}$ ) ou seja, pela  $PO_2$  que satura 50% da hemoglobina com oxigénio a pH 7,4,  $CO_2$  de 40 mmHg e 37° C de temperatura; quando calculada nas condições de pH,  $CO_2$  e temperatura do organismo, a posição de dissociação é referenciada pelo valor da  $P 50 \text{ in vivo}$ .

Para se avaliar a importância da curva de dissociação da oxiemoglobina no fornecimento de oxigénio aos tecidos, torna-se necessária uma análise das

condições de perfusão capilar e subsequente envolvimento na oxigenação tecidual.

### Perfusão capilar

Já foi referido que o conteúdo de oxigénio e, portanto, a  $PO_2$  intracapilar, diminuem progressivamente da extremidade arterial para a venosa; a quantidade de oxigénio que difunde do sangue é determinada pelas necessidades metabólicas do sector imediatamente adjacente ao trajecto capilar; não sendo a difusão, em condições normais, um factor limitativo à transferência do oxigénio, esta associa-se a uma diminuição linear do conteúdo de  $O_2$  e, portanto, da  $PO_2$  intracapilar.

Parece assim evidente que a uma  $PO_2$  capilar mais elevada deva corresponder uma área de oxigenação tecidual mais larga que a valores inferiores de  $PO_2$ . De facto, a  $PO_2$  na extremidade arterial dos capilares é mais do que suficiente para assegurar a transferência do oxigénio em quantidades adequadas ao consumo tecidual do sector; pelo contrário, a  $PO_2$  verificada nas proximidades da extremidade venosa dos capilares, obviamente inferior à verificada ao longo do trajecto a montante, deixa de assegurar idênticos índices de difusão de oxigénio, o que poderá limitar a oxigenação local. Se a  $PO_2$  diminuir substancialmente além dos valores considerados críticos, o índice de difusão do oxigénio também baixa, originando uma área de hipoxia (Fig. 6). Recorde-se o que foi já mencionado a propósito dos valores mínimos funcionais da  $P\bar{V}O_2$ : abaixo de 15 a 20 mmHg, o oxigénio deixa de ser utilizado pelas células envolventes, a menos que se verifique uma remissão na circulação capilar que alargue o período disponível à difusão de oxigénio.

Com base nas considerações anteriores, foram desenvolvidos modelos teóricos de perfusão tecidual, um dos quais, desenvolvido por Krogh, admitia que cada capilar estaria envolvido por uma camada multicelular cilíndrica. Posteriormente, foi proposto um outro modelo, mais conforme às condições de perfusão e que engloba o conceito de gradiente intracapilar de oxigénio (gradiente axial); neste caso, cada capilar forneceria oxigénio a uma zona tecidual configurada a um cone truncado, sendo a perfusão local assegurada por um fluxo em contracorrentes.

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA DO SANGUE - I  
 INTEGRAÇÃO NO SISTEMA DE TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

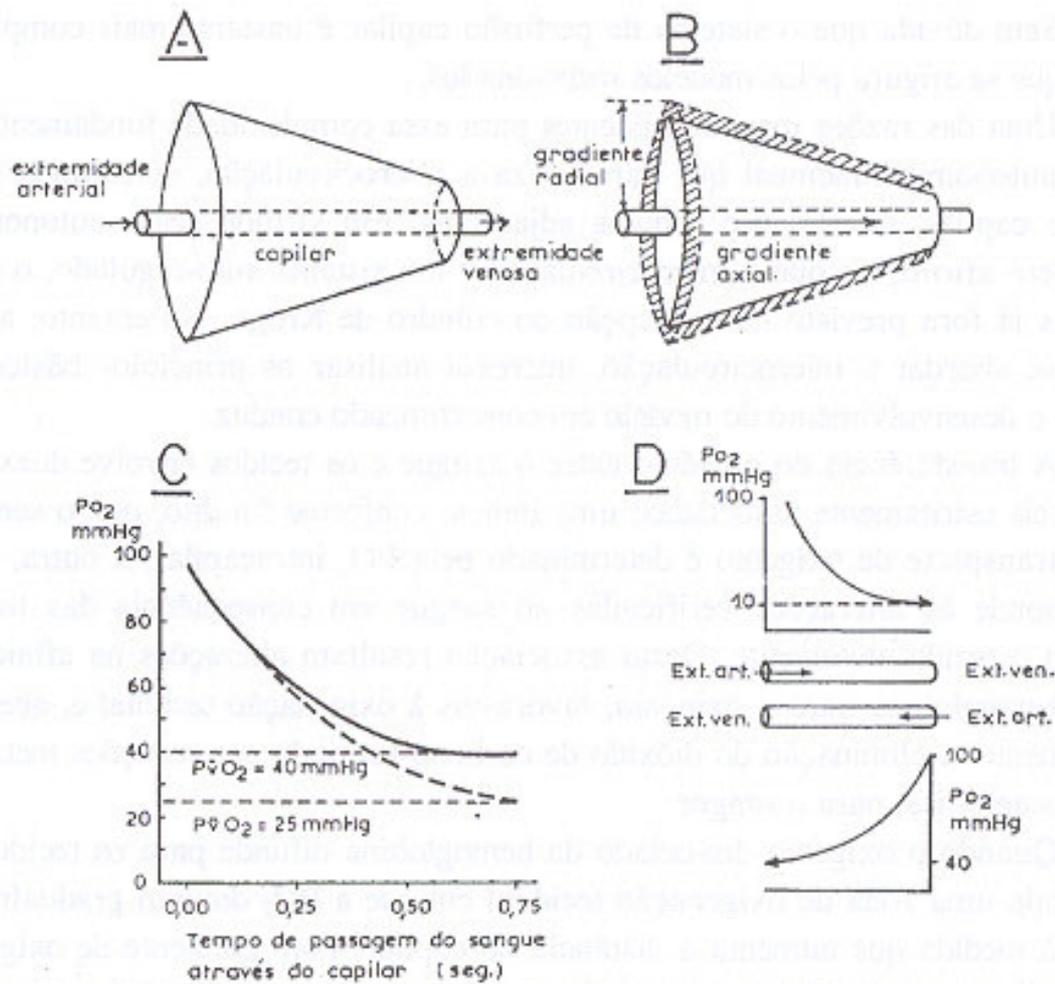


Fig. 6 - Esquema do modelo de cone truncado (A) que se considera representativo da área tecidual que recebe oxigênio de um capilar; no sector tecidual próximo da extremidade arterial do capilar; o gradiente radial de oxigênio é superior ao registado na extremidade venosa. Esta diferença resulta da diminuição progressiva do conteúdo do sangue, da extremidade arterial para a venosa, subsequente à difusão de oxigênio dos eritrócitos para o tecido adjacente. Nas situações em que diminui a  $PO_2$  no sangue de perfusão sobrevem uma área de hipoxia (B, a tracejado), à custa da redução da área de tecido oxigenado. Mais de metade da diminuição do gradiente axial de oxigênio verifica-se nos 20 segundos iniciais de percurso intracapilar (C). Nas situações em que aumenta o consumo tecidual em oxigênio tende a diminuir, também, a  $PO_2$  na extremidade venosa dos capilares (por exemplo, para 25 mmHg) originando, uma área local de hipoxia. O sistema de perfusão em contracorrentes (D) limita o risco de hipoxia, eventualmente originado pela diminuição do gradiente axial intracapilar.

Sem dúvida que o sistema de perfusão capilar é bastante mais complexo do que se afigura pelos modelos mencionados.

Uma das razões mais consistentes para essa complexidade fundamenta-se na autonomia funcional que caracteriza a microcirculação, constituída pela rede capilar, arteríolas e vénulas adjacentes. Em virtude dessa autonomia, poderá afirmar-se que a microcirculação é um sistema auto-regulado, o que, aliás já fora previsto na concepção do cilindro de Krogh. No entanto, antes de se abordar a microcirculação, interessa analisar os princípios básicos a que o desenvolvimento do modelo em cone truncado conduz.

A transferência do oxigénio entre o sangue e os tecidos envolve duas variáveis estritamente associadas: uma indica, conforme foi dito, que o sentido do transporte de oxigénio é determinado pela  $PO_2$  intracapilar; a outra, corresponde às alterações verificadas no sangue em consequência das trocas com o tecido envolvente. Desta associação resultam alterações na afinidade da hemoglobina para o oxigénio, favoráveis à oxigenação tecidual e, acessoriamente, à eliminação do dióxido de carbono formado nas reacções metabólicas aeróbias, para o sangue.

Quando o oxigénio dissociado da hemoglobina difunde para os tecidos, é gerada uma zona de oxigenação tecidual em que a  $PO_2$  diminui gradualmente, à medida que aumenta a distância do capilar. Este gradiente de oxigénio (gradiente axial) adquire o seu valor máximo no sector tecidual de permeio a cada par de capilares adjacentes, perfundidos; neste ponto, a  $PO_2$  tecidual atinge o valor mais baixo.

O gradiente máximo de oxigénio aumenta com o alargamento da distância intercapilar, originando um abaixamento da  $PO_2$  no espaço tecidual mais afastado dos capilares. A este gradiente radial associa-se o gradiente axial de oxigénio, cujo potencial efeito limitativo na oxigenação das áreas mais próximas da extremidade venosa dos capilares, é anulada pela perfusão em contracorrentes (Fig. 6). Pela conjugação de ambos os gradientes deduz-se que o raio do tecido oxigenado acompanha as variações do gradiente axial, sendo maior nas proximidades do extremo arterial que junto da extremidade venosa dos capilares. Daqui resulta o modelo de oxigenação em cone truncado, em que a base maior corresponderia ao sector tecidual com maior raio, isto é, ao que se localiza nas proximidades da extremidade arterial dos capilares, e a base menor ao sector com menor gradiente de oxigénio. Da justaposição de áreas adjacentes e tendo em conta o sistema de perfusão em contracorrente,

resulta que ao sector de maior gradiente axial de oxigénio de uma daquelas áreas se contrapõe o de menor gradiente da área adjacente. Intercalando-se a cada par de cones, existiria uma zona em relativa hipoxia, potencialmente alargada em condições de desequilíbrio no fornecimento/exigências em oxigénio entre outros factores, por:

- a) hipoxemia sistémica;
- b) diminuição da capacidade de  $O_2$ ;
- c) diminuição da perfusão regional;
- d) aumento da afinidade da hemoglobina para o oxigénio.

Nestas condições, uma eventual deslocação da curva de dissociação da hemoglobina para a direita possibilitaria valores mais elevados da  $PO_2$  intracapilar para cada nível da saturação com oxigénio e, conseqüentemente, um aumento da difusão do oxigénio para os tecidos.

### **Autonomia funcional da microcirculação**

Adicionalmente, poderão ser accionados mecanismos auto-reguladores a nível da microcirculação que, em condições de hipoxia latente ou aproximação excessiva da  $PO_2$  intracapilar dos níveis críticos, tendem a aumentar o número da capilares perfundidos. Desta adaptação resulta o encurtamento da distância intercapilar e, portanto, a diminuição do gradiente da difusão radial do oxigénio em sectores em riscos de hipoxia. É o que se verifica por exemplo com o miocárdio, que, em condições normais, evidencia índices de extracção de oxigénio muito elevados; quando, por hiperactividade cardíaca, aumentam as necessidades do miocárdio assiste-se a rápido incremento do fluxo coronário; em situações agudas esse aumento poderá atingir valores cerca de cinco vezes superiores aos verificados em repouso.

De facto, apenas uma fracção dos capilares de determinada região, em repouso e condições normais, se encontra perfundida com sangue, estando os restantes colapsados. Tal situação não é, todavia, permanente, já que todos os capilares se abrem e fecham intermitentemente; desta variação resultaria uma homogeneidade da  $PO_2$  tecidual, o que, contudo, não está demonstrado. Por conseguinte, a redistribuição da perfusão capilar não evita que células bem oxigenadas coexistam, a dado momento, nas proximidades de áreas teciduais em hipoxia relativa.

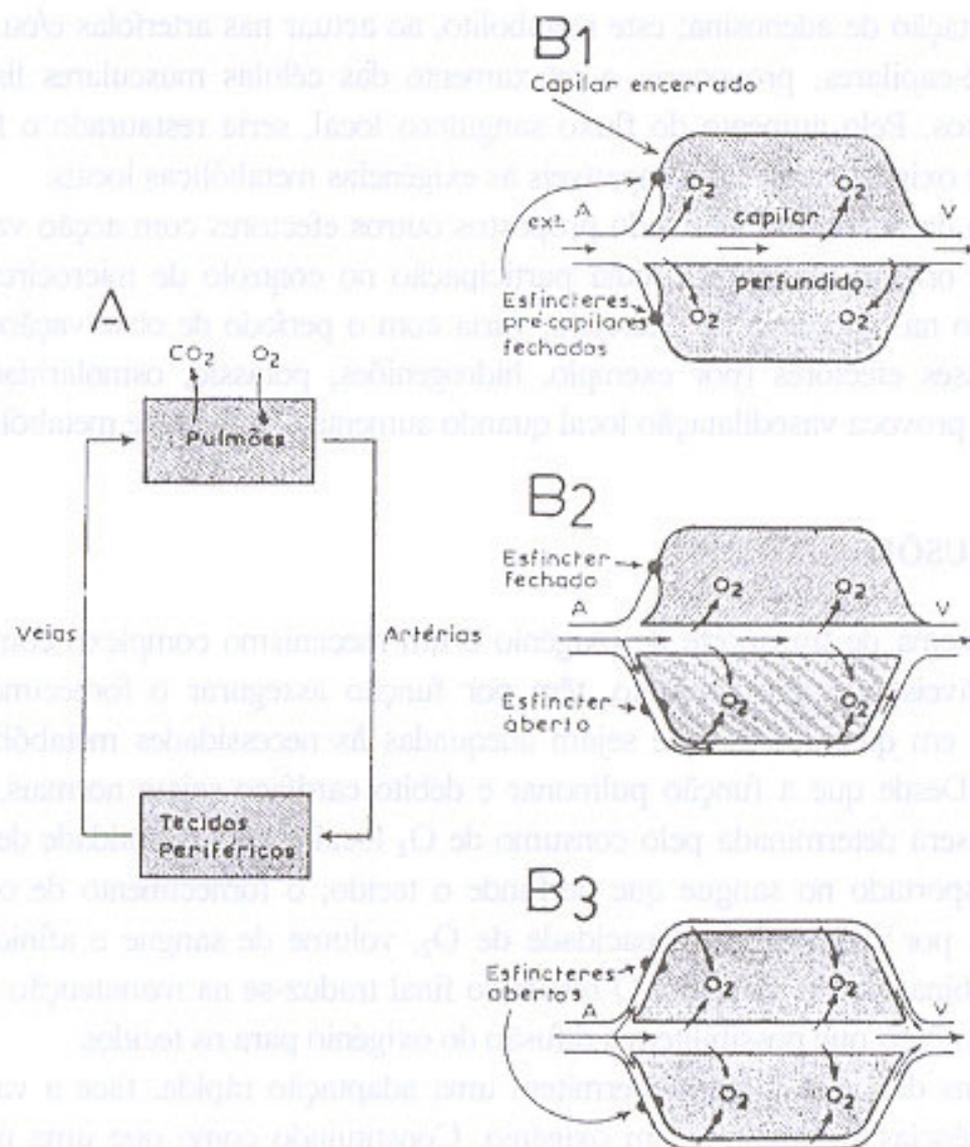
À medida que aumentam as necessidades teciduais em oxigénio seria maior o número de capilares perfundidos, até que, num estado de consumo máximo de oxigénio, todos os capilares estariam permeáveis à circulação (Fig. 7). Este tipo de adaptação, confirmada por correlação significativa entre a regulação local do fluxo sanguíneo e as exigências teciduais em oxigénio, fundamentaria grande parte do controlo intrínseco da microcirculação. Nas suas linhas gerais, o controlo da microcirculação, pelas condições em que se processa a oxigenação tecidual, baseia-se na existência de áreas vasculares sensíveis a efectores que tanto podem ser metabolitos, como o nível da  $PO_2$  no sangue de perfusão local. Essas áreas seriam representadas pelos, ainda controversos, esfíncteres pré-capilares e pelas arteríolas terminais.

Através daquele mecanismo, seria restabelecido o equilíbrio fornecimento/consumo tecidual em oxigénio; a função do sistema arteriolar seria a de minimizar, por alterações adequadas do fluxo sanguíneo, eventuais variações da  $PO_2$  capilar, enquanto a dos esfíncteres pré-capilares possibilitaria o controlo das distâncias inter-capilares, modificando o número de capilares perfundidos. Ambos os sistemas protegeriam os tecidos da hipoxia, sempre que as exigências metabólicas em oxigénio ultrapassassem as disponibilidades do momento. Aparentemente, os esfíncteres pré-capilares são mais sensíveis que as arteríolas terminais às variações da  $PO_2$  tecidual. Assim, nas situações com menor risco de hipoxia, a oxigenação tecidual é mantida à custa da regulação dos esfíncteres pré-capilares, com envolvimento do fluxo sanguíneo local; nos casos em que as necessidades do metabolismo aeróbio aumentam, o fornecimento de oxigénio suplementar depende do reforço local do fluxo sanguíneo.

A resposta da parede dos microvasos e a variação da tensão de oxigénio têm sido evidenciadas em vários tecidos, tais como a retina. A este nível verifica-se vasodilatação quando a tensão de oxigénio é baixa, e constrição quando aumenta a  $PO_2$ .

Os efectores de origem metabólica relacionam-se estritamente com a  $PO_2$  tecidual. Assim, quando a  $PO_2$  tecidual se torna inferior a determinado nível, diminui a respiração mitocondrial e, conseqüentemente, baixa a produção de ATP, com risco de disfunção celular. A adenosina resultante da degradação do ATP, ao ser libertada no espaço extracelular, seria o elo principal entre o metabolismo celular e a tonicidade microvascular. As situações em que diminui a relação fornecimento de  $O_2$ /consumo de  $O_2$ , seriam acompanhadas

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA DO SANGUE - I  
 INTEGRAÇÃO NO SISTEMA DE TRANSPORTE DE OXIGÊNIO



**Fig. 7** – Esquema geral de circulação sistêmica estabelecida entre os pulmões e tecidos periféricos (A). Ao nível de tecidos a circulação local é controlada por mecanismos diferentes, autônomos, subordinando-se essencialmente às exigências teciduais em oxigênio (B). Em repouso e condições normais o sangue flui apenas através de uma fracção de rede capilar, encontrando-se a parte restante colapsada, embora de forma intermitente (B<sub>1</sub>). O encerramento e abertura dos capilares depende do estado de contratatura dos esfíncteres pré-capilares e arteríolas terminais. À medida que aumentam as necessidades do metabolismo aeróbio torna-se maior o número de capilares perfundidos, subseqüentemente ao relaxamento dos respectivos esfíncteres, (B<sub>2</sub>); por fim, quando se atinge o consumo máximo de oxigênio, toda a rede capilar é irrigada pelo sangue, possibilitando o fornecimento de quantidades suplementares de oxigênio (B<sub>3</sub>) ao tecido envolvente carenciado.

por libertação de adenosina; este metabolito, ao actuar nas arteríolas e/ou esfínteres pré-capilares, provocaria o relaxamento das células musculares lisas dos microvasos. Pelo aumento do fluxo sanguíneo local, seria restaurado o fornecimento de oxigénio a níveis compatíveis às exigências metabólicas locais.

Além da adenosina, têm sido propostos outros efectores com acção vasodilatadora e origem metabólica, cuja participação no controlo de microcirculação, sobretudo na hiperemia do exercício, varia com o período de observação. Qualquer desses efectores (por exemplo, hidrogeniões, potássio, osmolaridade, nucleótios) provoca vasodilatação local quando aumenta a actividade metabólica.

## CONCLUSÕES

O sistema de transporte de oxigénio é um mecanismo complexo com diversas variáveis que, em conjunto, têm por função assegurar o fornecimento de oxigénio em quantidades que sejam adequadas às necessidades metabólicas teciduais. Desde que a função pulmonar e débito cardíaco sejam normais, a  $PO_2$  tecidual será determinada pelo consumo de  $O_2$  local e pela quantidade de oxigénio transportado no sangue que perfunde o tecido; o fornecimento de oxigénio depende, por sua vez, da capacidade de  $O_2$ , volume de sangue e afinidade da hemoglobina para o oxigénio. O resultado final traduz-se na manutenção da  $PO_2$  capilar a níveis que possibilitem a difusão do oxigénio para os tecidos.

Alguns daqueles factores permitem uma adaptação rápida, face a variações das exigências metabólicas em oxigénio. Constituindo como que uma primeira linha de defesa contra a hipoxia; é o que se verifica pela variação da afinidade da hemoglobina para o oxigénio e controlo autónomo da microcirculação. Entre os restantes factores, que actuam mais lentamente ou são desencadeados por estímulos específicos, sobressaem as adaptações cardiovasculares e as eritropoiéticas, sobretudo intervenientes em situações de hipoxia grave ou prolongada.

## Agradecimentos

Ao Sr. Chim W. San, pelos excelentes desenhos que ilustram o presente trabalho.

Ao INIC, cujo apoio através do Centro de Metabolismo e Endocrinologia de Lisboa tem possibilitado o estudo do metabolismo eritrocitário e sistema de transporte de oxigénio.

Aos Serviços da Biblioteca Central do Instituto Gulbenkian de Ciência, Serviços Bibliográficos dos Laboratórios Sanitas e Instituto Luso-Fármaco, ao permitirem-nos a consulta das revistas e acesso a outros documentos científicos.

## BIBLIOGRAFIA

- BAER S. Microcirculation. *Ann. Rev. Physiol.* 39: 391-415, 1977.
- BALCERZAK S.P., BROMBERG P.A. Secondary polycythemia. *Sem. Hematol.* 12: 353-396, 1975.
- BELLINGHAM A.J. Haemoglobins with altered oxygen affinity. *Brit. Med. Bull.* 32: 234-238, 1976.
- BENESCH R.E., BENESCH R., VU C.I. The oxygenation of hemoglobin in the presence of 2,3-diphosphoglycerate. Effect of temperature, pH, ionic strength and hemoglobin concentration. *Biochemistry* 8: 2567-2571, 1969.
- CHANCE B., BARLOW C., NAKASE V., TAKEDA H., MAVEVSKV A., FISCHETTI R., GRAHAM N., SORGE J. Heterogeneity of oxygen delivery in normoxic and hypoxic states: a fluorometer study. *Amer. J. Physiol.* 235: H 809-H 820, 1978.
- DANIELS J.T., YARBROUGH R.A., FOSTER.C. Changes in  $\dot{V}O_2$  max and running performance with training. *Europ. J. Appl. Physiol.* 39: 249-254, 1978.
- DILL D.B., EDWARDS H.J., CONSOLAZIO W.V. Blood as a physiochemical system, *J. Biol. Chem.* 118: 635-648, 1973.
- GRABER S.E., KRAUTS S.B. Erythropoietin and the control of red cell production. *Ann. Rev. Med.* 29: 51-66, 1978.
- FINCH C.A., LENFANT C. Oxygen transport in man. *N. Engl. J. Med.* 286: 407-415, 1972.
- GRANGER H.J., GOODMAN A.H., COOK B.H. Metabolic models of microcirculatory regulation. *Fed. Proc.* 34: 2025-2030, 1975.
- GRANGER D.N., VALLEAU J.D., PARKER R.E., LANE R.S., TAYLOR A.E. Effects of adenosine on intestinal hemodynamic, oxygen delivery and capillary fluid exchange. *Amer J Physiol* 235: H707-H719, 1978.
- GRUNEWALD W.A., SOWA W. Capillary structures and O<sub>2</sub> supply to tissue. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 77: 150-209, 1977.
- HENQUELL L., HONIG C.R. Capillary spacing around coronary venules suggest that diffusion distance is controlled by local tissue PO<sub>2</sub>. *Microvasc. Res.* 15: 363-366, 1978.
- HLASTALA M.P. Significance of the Bohr and Haldane effects in the pulmonary capillary. *Resp. Physiol.* 17: 81-92, 1973.
- HONIG C.R., ODOROFF C.L., FRIERSON J.L. Capillary recruitment in exercise: rate extent uniformity and relation to blood flow. *Amer. J. Physiol.* 238: H31-H42, 1980.
- JONES D.P., MASON H.S. Gradients of O<sub>2</sub> concentration in hepatocytes. *J. Biol Chem.* 253: 4874-4880, 1978.
- KESSLER M. Oxygen supply to tissue in normoxia and in oxygen deficiency. *Microvasc. Res.* 8: 283-290, 1974.
- KORNER P.I. Operation of the central nervous system in reflex circulatory control. *Fed. Proc.* 39: 2504-2512, 1980.
- KREUZER F. Facilitated diffusion of oxygen and its possible significance: A review.

- Resp. Physiol. 9: 1-30, 1970.
- KROGH A. The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol.* 52: 409-415, 1918-1919.
  - LAVER M.B., JACKSON E., SCHERPEREL M., TUNG C., TUNG W., RADFORD E.P. Hemoglobin-O<sub>2</sub> affinity regulation: DPG, monovalent anions and hemoglobin concentration. *J. Appl. Physiol* 43: 632-642, 1977.
  - MELDON J.H. The theoretical role of myoglobin in steady-state oxygen transport to tissue and its impact upon cardiac output requirements. *Acta Physiol. Scand, Supl.* 440: 93 (abs. tract), 1976.
  - OBERG B. Overall cardiovascular regulation. *Ann. Rev. Physiol.* 38: 537-570, 1976.
  - PERUTZ M.F., IMAI K. Regulation of oxygen affinity of mammalian hemoglobin. *J. Molec. Biol.* 36: 183-195, 1980.
  - POHOST G.M., NEWELL J.B., HAMLIN N.P., POWELL W.J.J.R. Observation on autoregulation in skeletal muscle: the effect of arterial hypoxia. *Cardiovasc. Res.* 10: 405-412, 1976.
  - RIGGS A. Factors in the evolution of hemoglobin function. *Fed. Proc.* 35: 2115-2118, 1976.
  - RORTH M. Hypoxia, red cell oxygen affinity and erythropoietin producing. *Clin. Haematol.* 3: 595-607, 1974.
  - SAGONE A.C. JR., LAWRENCE T., BALCERZAK S.P. Effect of smoking in tissue oxygen supply. *Blood* 41: 845-851, 1973.
  - SCHUBERT R.W., WHALEN W.J., NAIR P. Myocardial PO<sub>2</sub> distribution: relationship to coronary autoregulation. *Amer. J Physiol* 234: H 361-H370, 1978.
  - SHAHIDI N.T. Androgens and erythropoiesis. *N. Engl. J. Med.* 286: 72-80, 1973.
  - SHAPPELL S.D., LENFANT C.J.M. Physiological role of the oxyhemoglobin dissociation curve. In «The Red. Blood Cell» vol. 11, 2.<sup>a</sup> ed. D Mac. N. Surgenor (ed.) Acad. Press. NY 1975, pags. 842-871.
  - SPAAN J.A.E., KRUZER F., HOOFD L. A theoretical analysis of non steady-state oxygen transfers in layers of hemoglobin solution. *Pflugers Arch.* 384: 231-240, 1980.
  - TENNEY S.M. A theoretical analysis of the relationship between venous blood and mean tissue oxygen pressures. *Resp. Physiol* 20: 283-296, 1974.
  - WAGNER P.D. Diffusion and chemical reaction in pulmonary gas exchange. *Physiol Rev.* 57: 257-312, 1977.
  - WEBER K.T., JANICKI J.S. The metabolic demand and oxygen supply of the heart: physiology and clinical considerations. *Amer. J. Cardiol* 44: 722-728, 1979.
  - WIEDMAN M.P., TUNA R.F., MAYROVITY H.N. Defining the precapillary sphincter. *Microvasc. Res.* 12: 71-75, 1976.
  - WILSON D.F., ERECINSKA M., DROWN C., SILVER I.A. The oxygen dependence of cellular energy metabolism. *Arch Biochem. Biophys.* 195: 485-493, 1979.
  - WOODSON R.D., WILLIS R.E., LENFANT C. Effect of acute and established anemia on O<sub>2</sub> transport at rest, submaximal and maximal work. *J. Appl Physiol* 44: 36-43, 1978.