

OXIGENOTERAPIA (1)

LUDGERO PINTO BASTO

1.ª PARTE — FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DA OXIGENOTERAPIA

I — Papel do oxigénio no metabolismo celular

Exceptuando alguns microorganismos que podem manter a sua actividade vital em meios desprovidos de oxigénio livre (anaeróbios), os seres vivos não suportam a privação deste metalóide por longos períodos de tempo. Na realidade, a energia que mantém a vida provém da desintegração exotérmica dos princípios imediatos da alimentação, que se efectua numa cadeia de reacções químicas sucessivas que terminam por oxidações. Hidratos de carbono, gorduras e proteínas, passando pelas variadas transformações resultantes dos processos da digestão e do metabolismo intermediário, acabam por ser «queimados» e reduzidos àqueles produtos simples do catabolismo celular de todos conhecidos (água, anidrido carbónico, ureia, etc.). Se é certo que o organismo vivo pode tirar energia de processos não oxidativos, tais como a hidrólise e a glicólise aneróbia, não há dúvida de que o rendimento energético destes processos é mínimo e de que a energia dos processos de oxidação constitui a parte largamente preponderante da energia vital.

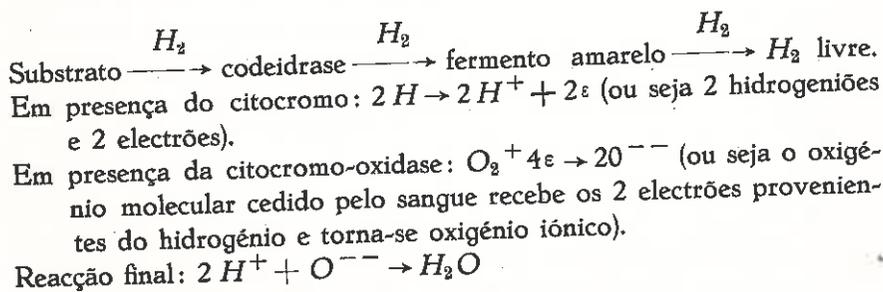
(1) Publicado no n.º 4 do «Boletim de Endocrinologia e Clínica».

Foi LAVOISIER quem mostrou que a combustão é fonte de energia vital, depois de PRIESTLEY ter descoberto o oxigénio. LAVOISIER supunha, contudo, que as combustões se efectuavam no pulmão e que consistiam na combinação do oxigénio com o hidrogénio e com o carbono, formando-se água e anidrido carbónico. Só alguns anos mais tarde LIEBIG verificou que o «combustível» do organismo vivo não era constituído por hidrogénio e carbono, mas sim pelos princípios imediatos da alimentação (hidratos de carbono, gorduras e proteínas), que descreveu e classificou, iniciando assim a era da metabologia moderna.

Pode dizer-se, pois, que, desde LAVOISIER, se considera que as oxidações são a origem da energia vital e que, por consequência, o oxigénio é indispensável à vida. O conceito de oxidação tem no entanto evoluído no decurso deste século e meio que nos separa das verificações de LAVOISIER. A oxidação, definida de início como uma fixação de oxigénio, foi considerada mais tarde, numa noção química mais larga, quer como uma fixação de oxigénio, quer como uma perda de hidrogénio, e finalmente, alargando ainda mais o conceito da oxidação, de acordo com os modernos conhecimentos da química-física, considera-se hoje que ela consiste na perda de cargas electrónicas.

A par das modificações do conceito da oxidação foi-se estabelecendo que as reacções de oxidação são reacções emparelhadas com reacções de redução, de tal modo que oxidação e redução ocorrem simultaneamente e que portanto sempre que uma substância se oxida num dado meio, outra se reduz ao mesmo tempo. Este emparelhamento de reacções, a oxi-redução, permitiu a conciliação e a síntese das duas ordens de teorias da oxidação — a da activação do oxigénio (WARBURG) e a da activação do hidrogénio (WIELAND) que há longo tempo se vinham debatendo. Deste modo, tanto o oxigénio como o hidrogénio, como ambos simultaneamente, podem ser activados e acabam por se combinar, com formação de água. Tal activação faz-se no organismo por meio de fermentos, as deidrases ou desidrogenases e as oxidases. Da complexa cadeia de fermentos oxi-redutores do organismo, variável para cada substrato e para cada tecido, conhecem-se apenas alguns elos. A cadeia mais singela constaria de uma simples deidrase capaz de transportar o hidrogénio directamente do substrato ao oxigénio molecular (deidrases oxitropas). As deidrases anoxitropas, pelo contrário, necessitam da cooperação de fermentos activadores do oxigénio, para que este possa unir-se ao hidrogénio activado. Na célula,

a mais curta cadeia fermentativa em que intervêm as deidrases anoxitropas compreenderia: a deidrase específica do substrato com uma das co-deidrases, I ou II; o fermento amarelo ou flavoproteína; o sistema citocromo e a citocromo-oxidase. O hidrogénio, recebido pela co-deidrase, seria transportado por esta ao fermento amarelo, que por sua vez o transportaria para o ceder, em presença do citocromo, ao oxigénio activado. A activação deste é efectuada pela citocromo-oxidase, que cede 2 electrões a cada átomo de oxigénio. A cadeia de reacções pode representar-se da seguinte maneira:



O transporte de electrões é assegurado pelos citocromos e citocromo-oxidase que passam de oxidados a reduzidos ou vice-versa, captando ou cedendo electrões, respectivamente, por intermédio dos átomos de ferro que contêm.

Conhecem-se, porém, vários outros transportadores de hidrogénio (além das deidrases I e II e do fermento amarelo), constituídos pelos próprios metabolitos celulares, tais como os sistemas fumárico-succínico (ácido fumárico=ácido succínico-H₂), málico-oxalacético (ácido oxalacético=ácido málico-H₂), glutatião oxidado-glutatião reduzido, etc. Deste modo a cadeia de reacções pode ser muito complexa, passando o hidrogénio por vários outros transportadores, além da codeidrase e do fermento amarelo, antes de chegar a combinar-se com o oxigénio.

Dado que, segundo o actual conceito da oxi-redução, este processo pode efectuar-se quer por troca de átomos de hidrogénio quer por simples troca de electrões, poderia supor-se que o oxigénio não é indispensável à actividade metabólica das células. Tal não sucede, porém, como já vimos, em relação às células e tecidos chamados aeróbios. Grande parte das reacções metabólicas orgânicas são processos de desidrogenação e nenhum dos outros aceptores de hidrogénio conhe-

cidos (azul de metileno, m-dinitrobenzol, etc.) se mostrou capaz de substituir o oxigénio na manutenção da actividade funcional normal da célula. O oxigénio funciona pois como acceptor de hidrogénio indispensável aos organismos aeróbios.

II — Mecanismo de transporte de oxigénio desde o ar atmosférico até à célula.

O O_2 no ar atmosférico e no ar alveolar

O oxigénio existe em estado livre no ar atmosférico na proporção de 21 % e portanto à tensão parcial de $\frac{21}{100}$ de atmosfera, ou seja de cerca de 160 mm. de mercúrio.

A cada movimento inspiratório são normalmente introduzidos na árvore respiratória cerca de 500 c.c. dos quais só uns 350 c.c. chegam ao contacto dos alvéolos, ocupando os 150 restantes o chamado espaço morto das vias respiratórias (laringe, traqueia e brônquios), onde as trocas gasosas são praticamente nulas. Os 350 c.c. de ar inspirado vão diluir-se no conteúdo gasoso dos alvéolos, que anda em volta de 3.000 c.c. (ar residual + ar suplementar) e cuja composição é influenciada pelo constante movimento de trocas gasosas que se verificam ao nível da superfície alveolar. Do equilíbrio entre estas trocas gasosas e o ingresso periódico de ar atmosférico, resulta que a composição do ar alveolar varia normalmente dentro de estreitos limites. Em condições de respiração calma e normal pode por isso falar-se de composição média do ar alveolar, cujo conteúdo em oxigénio é 12 a 13 % a uma tensão parcial de 100 mm. de mercúrio. Não deve, contudo, supor-se que todo o ar contido nos alvéolos tem uma composição homogénea em cada momento. Em consequência da desigual expansão e retracção dos vários segmentos do pulmão, nalguns deles a renovação de ar é muito intensa, noutros, pelo contrário, é insignificante; portanto, nos primeiros o ar alveolar é rico em oxigénio e pobre em anidrido carbónico, enquanto que nos segundos sucede o inverso. A composição média do ar alveolar refere-se, pois, à composição do ar expiratório (à parte o contido no espaço morto), que é na realidade

uma mistura do ar saído dos alvéolos dos diferentes segmentos do pulmão.

Mecanismo da respiração

O ingresso periódico de ar atmosférico na árvore respiratória é assegurado pelos músculos respiratórios, que aumentam a capacidade do tórax a cada inspiração e pela força retráctil dos pulmões, que reduz o tórax à sua capacidade inicial em cada expiração.

A sucessão rítmica dos movimentos respiratórios é governada por centros nervosos, cuja localização ao longo do nevreixo continua em discussão. Além do centro bulbar clássico, admitido a partir de LEGA-LOIS e FLEURENS, outros centros têm sido descritos, na protuberância, nos tubérculos quadrigêmios e na medula cervical, sem contudo nenhuma das localizações estricatas ter recebido cabal confirmação anátomo-fisiológica, isto é, não foi possível, nem mesmo no bulbo, individualizar grupos de células definidas a que possa dar-se com rigorosa propriedade o nome de centros respiratórios. A existência de tais centros como unidades funcionais foi no entanto estabelecida indubitavelmente por repetidos trabalhos experimentais.

O funcionamento dos centros respiratórios é influenciado pela composição do sangue circulante e por estímulos vários de origem central e periférica.

A regulação humoral da actividade respiratória tem sido objecto de aturados estudos que trouxeram esclarecimentos importantes sob o ponto de vista teórico e prático, ficando contudo em aberto vários aspectos do problema. A importância do conteúdo em CO_2 do sangue está perfeitamente estabelecida. Sabe-se que pequenos aumentos de tensão de CO_2 no sangue determinam considerável excitação da actividade respiratória. Embora o conteúdo em hidrogeniões actue no mesmo sentido do conteúdo em CO_2 do sangue, é indubitável que a actividade deste gás é muito superior à da acidez que lhe corresponde, se a compararmos com a actividade dos restantes ácidos. Tem-se por isso considerado o CO_2 como um excitante específico da respiração, como a «hormona respiratória». A sua acção directa sobre o centro respiratório foi estabelecida experimentalmente de uma forma clara e incontestável.

A diminuição da tensão do oxigénio no sangue, do mesmo modo

que o aumento da tensão de anidrido carbónico e do conteúdo em hidrogeniões, actua como excitante da respiração, contudo não está demonstrado que este efeito da anoxemia se exerça directamente sobre os centros respiratórios. Pelo contrário, parece que ele se exerce reflexamente através dos quimiorreceptores periféricos a que adiante se fará referência.

Actualmente tende a considerar-se o metabolismo local dos próprios centros respiratórios com factor primordial na regulação da respiração. As variações locais do *pH* determinadas pela própria actividade metabólica das células e pelas trocas com o plasma estariam na origem da sucessão rítmica dos impulsos motores da respiração. Sabe-se que o *pH* celular, embora influenciado pelo *pH* sanguíneo, não varia sempre em proporção directa com este, visto que factores muito variáveis intervêm no equilíbrio fisiológico entre a célula e o plasma. Assim, por exemplo, o ácido carbónico, mais difusível que os ácidos fixos através das membranas vivas, penetrará mais facilmente que estes no interior das células nervosas, determinando aí uma acção excitante mais rápida e mais enérgica. Deste modo se explicaria a maior eficiência de CO_2 em relação aos ácidos fixos, como excitante dos centros respiratórios.

O ácido láctico, que seria produzido localmente em relação com um maior ou menor fornecimento de oxigénio, actuaria também pelo seu efeito acidificante.

É provável que outros iões tais como *Ca*, o *K*, o *P*, o *Mg*, desempenhem um papel importante na regulação da respiração, a julgar pelos resultados das experiências de perfusão dos centros respiratórios efectuadas por vários autores. O ião hidrogénio poderia mesmo actuar alterando o equilíbrio dos restantes iões nos humores intersticiais e no interior das células (GOLLWITZER-MEIR).

A acção local das variações da tensão do oxigénio é complexa. Segundo experiências recentes de DUNKE, SCHMIDT e CHIODI, o aumento do oxigénio parece actuar como estimulante dos centros respiratórios. Por outro lado o conhecido efeito acidificante da anóxia (diminuição de oxigénio), determinando um aumento de valências ácidos, tenderia a actuar também como excitante. Isto é, quer um aumento quer uma diminuição do oxigénio sanguíneo poderia ter uma acção excitante sobre os centros respiratórios, consoante as condições metabólicas destes. Tem contudo de admitir-se que, quando levada a

um grau extremo, a anóxia acabará por diminuir a vitalidade dos centros respiratórios e portanto a sua excitabilidade. Nestas condições, um aumento do fornecimento de oxigénio terá uma acção seguramente estimulante, ao restituir a esses centros a sua vitalidade.

É de todos conhecida a possibilidade de acelerar ou retardar os movimentos respiratórios por acção da vontade. Outras influências corticais do tipo dos reflexos condicionados, têm sido sobejamente comprovadas. São variados e ubíquos os receptores e as vias aferentes de estímulos, quer excitantes quer inibitórios, do centro respiratório (cutâneos, mucosos, musculares, etc.). Para a regulação da respiração têm porém particular importância o reflexo de HERING-BREUER e os do seio carotídeo e da zona aórtica.

O reflexo de HERING-BREUER traduz-se por um movimento expiratório sempre que os alvéolos são submetidos a distensão, e por um movimento inspiratório sempre que os alvéolos tendem a ser colapsados. A via aferente deste reflexo decorre através do vago.

Os reflexos do seio carotídeo e da zona aórtica traduzem-se por diminuição da actividade respiratória quando aumenta a pressão nessas zonas e por aumento da actividade respiratória quando a pressão aí baixa. As vias aferentes destes reflexos vão com o nervo carotídeo, ramo da glosso-faríngeo, e com o nervo aórtico, ramo do vago, com as dos reflexos circulatórios do mesmo nome.

Estímulos químicos periféricos podem actuar também sobre os centros respiratórios seguindo as vias aferentes citadas. Assim, o aumento de CO_2 no ar alveolar excita a actividade respiratória; a composição química do sangue, em especial o seu conteúdo em oxigénio, influencia a actividade respiratória, também por via reflexa, através das zonas carotídea e aórtica exercendo a anoxemia uma acção excitante. Parece que os quimiorreceptores das zonas carotídeas e aórtica são diferentes dos presso-receptores das mesmas zonas.

Quanto ao conjunto dos reflexos respiratórios, pode dizer-se que à multiplicidade das vias aferentes atrás referidas, corresponde um número limitado de vias eferentes, as que conduzem aos músculos respiratórios (nervo frénico e alguns ramos dos plexos cervical e braquial) e aos músculos de Reisseisen (pneumogástrico).

Para o objectivo que temos em vista — a oxigenoterapia — importa reter que, na regulação da respiração, o oxigénio actua como inibidor através dos quimiorreceptores periféricos e provavelmente como exci-

tante (pelo menos assim é em condições de anóxia local ou anoxemia) através dos centros respiratórios, enquanto que o *anidrido carbónico* actua como excitante, quer no ar alveolar, ao nível das terminações do vago, quer no sangue circulante, ao nível dos centros respiratórios. O grau de sensibilidade do sistema regulador às variações dos dois gases é porém muito diferente; bastam pequenas variações da tensão de CO_2 para se manifestarem efeitos nítidos sobre a actividade respiratória, enquanto que são necessárias amplas variações da tensão do oxigénio para se obterem efeitos de grau semelhante.

Trocas gasosas ao nível dos alvéolos

O ar alveolar está separado do sangue pelo endotélio do alvéolo e pelo endotélio capilar. Como porém o endotélio alveolar é uma membrana descontínua, segundo as observações de JOSSELIN, uma parte da superfície do alvéolo é constituída exclusivamente pelo endotélio capilar. Por outro lado, tem de ter-se em conta a fina camada líquida que reveste toda a superfície do alvéolo e que sofre variações de espessura e composição, segundo as condições metabólicas locais quer fisiológicas quer patológicas.

As trocas gasosas ao nível da membrana alveolar efectuem-se segundo um conjunto complexo de leis fisico-químicas em que intervêm as tensões parciais dos gases de um e doutro lado da membrana, o seu coeficiente de solubilidade nos líquidos intercelulares e na camada líquida que reveste o alvéolo, o seu peso específico, a espessura da parede alveolar, o *pH* do sangue, o conteúdo deste em hemoglobina, o grau de saturação diferencial, isto é, a diferença entre as respectivas tensões parciais de um e doutro lado.

De acordo com as leis de DALTON (das tensões parciais dos gases), de HENRY (da distribuição dos gases) e de GRAHAM (da difusão dos gases através de uma membrana húmida), pode estabelecer-se a seguinte expressão:

$$V = C \frac{(p - p')s}{\sqrt{\mu}}$$

em que *C* é uma constante, para determinadas condições de *pH*, taxa de hemoglobina, etc., *V*, representa a velocidade de difusão do gás

através da membrana, s o coeficiente de solubilidade desse gás e μ o seu peso específico. Esta expressão indica que a velocidade de difusão de um gás através de uma membrana húmida varia na razão directa da diferença das suas tensões parciais de um e doutro lado da membrana e do seu coeficiente de solubilidade no meio líquido que impregna a membrana, e na razão inversa da raiz quadrada do seu peso específico. Ela não inclui todas as variáveis de que dependem as trocas gasosas ao nível do pulmão, por isso não traduz o fenómeno de uma forma perfeitamente rigorosa. Inclui contudo as mais importantes dessas variáveis, dando-nos portanto uma medida aproximada das referidas trocas.

Já vimos que a tensão parcial média do oxigénio alveolar é de cerca de 100 mm. de mercúrio; a tensão deste gás no plasma do sangue venoso é de cerca de 40 mm. de mercúrio. Por isso, a tensão diferencial, ou seja, a força que conduz o oxigénio da cavidade dos alvéolos para o sangue, é de 60 mm. de mercúrio.

Para o anidrido carbónico, a tensão alveolar média é de cerca de 40 mm. de mercúrio; a sua tensão no plasma do sangue venoso é de 46 mm. de mercúrio. Por isso, a tensão diferencial, isto é, a força que conduz o anidrido carbónico do sangue para a cavidade dos alvéolos, é de 6 mm. de mercúrio.

Embora a diferença de tensões seja, como se vê, muito menor para o anidrido carbónico do que para o oxigénio, e o peso específico deste ligeiramente inferior ao do anidrido carbónico, a velocidade de difusão deste último através da membrana alveolar é maior, graças ao seu muito maior coeficiente de solubilidade. Desta maneira, durante o tempo de passagem do sangue através da rica rede capilar em contacto com os alvéolos pulmonares — tempo de hematose — chegam a igualar-se as tensões do anidrido carbónico e plasmático, enquanto que a tensão plasmática do oxigénio fica ligeiramente inferior à tensão alveolar desse gás. O sangue arterial das veias pulmonares contém anidrido carbónico à tensão de cerca de 40 mm. de mercúrio e oxigénio à tensão de cerca de 90 mm.

No decurso da hematose as tensões diferenciais dos gases são mantidas durante algum tempo a um nível favorável às trocas, graças a processos químicos e físico-químicos em que intervém a hemoglobina e os bicarbonatos. Assim a tensão plasmática de CO_2 não cai subitamente porque, por um lado, este gás vai sendo libertado do composto em que está ligado à hemoglobina (ácido hemoglobinocarbâmico) à

medida que a tensão tende a cair no plasma, por outro lado, vai sendo libertado dos bicarbonatos por acção da oxi-hemoglobina que se vai formando à medida que penetra oxigénio no sangue (a oxi-hemoglobina, ácido mais forte que a hemoglobina reduzida, desloca o ácido carbónico dos bicarbonatos). A tensão de oxigénio no sangue não sobe súbitamente porque este gás vai sendo captado pela hemoglobina à medida que penetra no plasma e em proporção tanto maior quanto menor vai sendo a concentração do anidrido carbónico no interior dos glóbulos (efeito de Bohr ou efeito do anidrido carbónico sobre a curva de dissociação da hemoglobina).

Transporte de O₂ e CO₂ pelo sangue

Depois de ter sofrido a hematose no pulmão, o sangue contém cerca de 20 c.c. de oxigénio por 100 c.c., dos quais apenas 0,3 c.c. estão em solução; o restante está combinado com a hemoglobina, que atinge um grau de saturação de 98,5 a 99 %, isto é, quase toda a hemoglobina volta do pulmão sob a forma de oxi-hemoglobina. O conteúdo do sangue arterial em anidrido carbónico é de cerca de 40 c.c. em 100 c.c., dos quais apenas 5 c.c. estão dissolvidos no plasma; o restante está sob a forma de bicarbonato de sódio no plasma e de bicarbonato de potássio e ácido hemoglobinocarbâmico nos glóbulos.

Como se vê, o oxigénio transportado pelo sangue vai na sua maior parte ligado à hemoglobina; a porção sob a forma gasosa é mínima. Contudo, é esta porção gasosa, e a tensão do oxigénio dissolvido no plasma, que determina as trocas, quer ao nível do pulmão permitindo a entrada de mais oxigénio, quer ao nível dos tecidos forçando-o a passar para estes. Assim pode dizer-se que o sangue, mesmo totalmente desprovido de hemoglobina seria capaz de promover o transporte do oxigénio dos alvéolos aos tecidos, se conseguíssemos manter a sua tensão no plasma a um nível conveniente. É realmente esta função que desempenha a hemoglobina, correspondendo a um depósito que enche ou esvazia consoante as variações do oxigénio dissolvido no plasma. A hemoglobina podia portanto ser substituída por um aumento de tensão do oxigénio alveolar, de modo a que a tensão deste gás no plasma ao nível dos capilares periféricos nunca descresse muito além de 90 mm. de mercúrio. Tal é o que se consegue com a oxigenoterapia nas anemias extremas e nas intoxicações que suprimem funcionalmente a

hemoglobina. De uma maneira geral, a oxigenoterapia actua realmente na maioria dos casos por aumento de tensão do oxigénio dissolvido no plasma e não pelo pequeno aumento da saturação da hemoglobina. Com efeito, enquanto que a percentagem do oxigénio plasmático pode aumentar-se mais de 7 vezes (de 0,3 a 2,2 c.c. %), o aumento de saturação da hemoglobina não pode ultrapassar, como é óbvio, a pequena margem que separa a saturação habitual (98,5 a 99 %) da saturação total (100 %), excepto naqueles casos, não muito frequentes, de anóxia anóxica ou da anóxia circulatória em que o título de saturação da hemoglobina desça a valores extremos.

Trocas gasosas nos tecidos

Nos tecidos, o sentido das trocas é inverso do que se verifica no pulmão. A tensão do oxigénio plasmático é muito superior à do oxigénio tecidual; como vimos, no sangue arterializado a tensão do oxigénio é de 90 mm. de mercúrio, enquanto que nos tecidos e nos humores intersticiais ela atinge valores próximos de zero, em virtude do constante consumo de oxigénio no metabolismo celular. O gradiente de tensões de O_2 que se estabelece entre o sangue e os tecidos é, pois, de muito rápido declive e na verdade tanto mais rápido quanto maior for a actividade do tecido considerado. Mas as condições de difusão são um tanto diferentes das do pulmão e exigem que a força propulsora seja realmente maior. Cada capilar tem a seu cargo, para efeitos de nutrição e respiração, um espaço aproximadamente cilíndrico, cujo eixo coincide com o próprio eixo do capilar e cujo diâmetro é variável com a maior ou menor riqueza de irrigação do tecido considerado, ou seja, com a maior ou menor proximidade dos capilares sanguíneos entre si. De qualquer maneira, enquanto que no pulmão o trajecto do oxigénio do alvéolo ao sangue se limita à espessura do endotélio capilar, na periferia o gás, para chegar do sangue à célula, tem de atravessar um interstício maior ou menor, além da espessura do endotélio capilar. E, como a difusão se efectua em direcções radiárias em toda a superfície do capilar (por conseguinte segundo uma área circular em cada secção recta do vaso) a quantidade de oxigénio, e portanto a sua tensão, vai diminuindo segundo uma função quadrada do inverso do afastamento do capilar, isto é, em cada ponto, a tensão do oxigénio é inversamente proporcional ao quadrado da sua distância à superfície

do capilar respectivo. Compreende-se assim que, se a tensão no plasma não for suficiente, as camadas extremas do território dependente de cada capilar podem ficar mal abastecidas ou totalmente desprovidas de oxigénio.

Nos tecidos como no pulmão, em condições fisiológicas, o desnível de tensões, que constitui a força que desloca os gases do sangue para os tecidos ou dos tecidos para o sangue, é mantido principalmente por acção da hemoglobina e dos bicarbonatos. Já vimos que no pulmão a hemoglobina capta o oxigénio que vai entrando no sangue, à medida que a tensão do gás tende a subir no plasma; ao nível dos tecidos, a hemoglobina cede oxigénio, à medida que a tensão deste tende a descer no plasma. Esta transformação reversível da hemoglobina reduzida em hemoglobina oxidada, que constitui um dos mais importantes mecanismos da regulação da função respiratória, obedece à lei das massas de GULDBERG e WAAGE e pode expressar-se gráficamente numa curva que relaciona o grau de saturação da hemoglobina com a tensão do oxigénio — a curva de dissociação da hemoglobina. Tal curva tem um aspecto diferente consoante é obtida a partir da hemoglobina pura (hipérbole) ou de hemoglobina colocada num ambiente em que as condições físico-químicas sejam semelhantes às que se verificam no organismo (curva em S). Da análise desta última se conclui que nos seus extremos, e sobretudo no extremo superior (proximidade dos 100 % de saturação da hemoglobina), as variações do oxigénio influenciam muito menos o grau da saturação da hemoglobina do que no segmento médio da curva. Na realidade pode dizer-se que a partir de 80 mm. de mercúrio de tensão do oxigénio a saturação é quase completa; à tensão média habitual do oxigénio alveolar (100 mm. de mercúrio) a saturação é, como vimos, de 98,5 a 99 %. Nestas condições, por mais que aumentemos a tensão do oxigénio alveolar pouco melhorará o grau de saturação da hemoglobina, pois que já é óptimo: aumentará no entanto, em proporção da tensão do O_2 alveolar, a taxa e a tensão de O_2 do plasma, factor primacial da difusão. O claro conhecimento disto é de importância capital para a compreensão dos efeitos da oxigenoterapia em certos estados patológicos e para as indicações das suas modalidades de aplicação, por isso insistimos nestas noções, já atrás abordadas, e nelas voltaremos a insistir mais adiante.

Os factores mais importantes que modificam a curva de dissociação da hemoglobina no organismo são a temperatura corporal, a pre-

sença de CO_2 e de sais orgânicos e a concentração da hemoglobina dentro dos glóbulos vermelhos. A acção de cada um deles, diferente ao nível dos tecidos e ao nível de pulmão para os três primeiros, tende a dar à curva a forma de S, facilitando as trocas gasosas adequadas à respiração. Vejamos como:

- a) a temperatura influencia a reacção $\text{HbO}_2 \rightleftharpoons \text{Hb} + \text{O}_2$ favorecendo a redução quando sobe e a oxidação quando desce. Ora a temperatura no pulmão, onde se dá a oxigenação de hemoglobina, é inferior à temperatura nos tecidos onde se dá a redução da hemoglobina.
- b) O anidrido carbónico influencia a dissociação da hemoglobina por intermédio das modificações que determina no *pH* do meio. O aumento da acidez favorece a redução da *Hb*, o aumento da alcalinidade favorece a oxidação. Ora a tensão do CO_2 plasmático no pulmão desce durante a hematose de 46 para 40 mm. de mercúrio, aumentando correspondentemente o *pH*, o que por conseguinte favorece a oxigenação da *Hb*; ao nível dos tecidos a tensão plasmática da CO_2 sobe de 40 para 46 mm. de mercúrio, diminuindo correspondentemente o *pH*, o que favorece a redução da *Hb*. Esta modificação da curva de dissociação da *Hb* determinado pelas variações da tensão do CO_2 é conhecida por «efeito de Bohr».

Já vimos como se efectua a queda da tensão do CO_2 no sangue do pulmão. Ao nível dos tecidos decorre um processo semelhante mas de sentido inverso. A tensão de CO_2 no plasma do sangue arterial é, como já repetidamente dissemos, de cerca de 40 mm. de mercúrio; a tensão deste gás nos tecidos em repouso anda por 46 mm., podendo subir até 60 mm. ou mais quando entram em actividade. O desnível de tensões é, pois, de 6 mm. ou mais, suficiente, como vimos, para que se efectue uma rápida difusão. Do anidrido carbónico que vai passando dos tecidos para o sangue, uma parte combina-se com o sódio do plasma formando bicarbonato, outra parte penetra nos glóbulos vermelhos e combina-se quer com o potássio deslocando a hemoglobina do hemoglobinato de

potássio (a hemoglobina torna-se um ácido menos forte que o ácido carbónico ao ceder oxigénio aos tecidos, isto é, ao passar do HbO_2 a Hb) quer com a própria hemoglobina formando o ácido hemoglobino-carbâmico. Mercê destas reacções o nivelamento das tensões do CO_2 entre os tecidos e o sangue faz-se menos rapidamente, continuando a difusão durante mais tempo e sendo incorporada pelo sangue maior quantidade daquela substância (até atingir 50 a 65 c.c. por 100 c.c. de sangue). Uma parte, porém, vai-se acumulando sob a forma de gás livre até a sua tensão atingir 46 mm. de mercúrio. É esta fracção que altera ligeiramente o *pH* do sangue e que determina o efeito de Bohr.

- c) Os *sais*, segundo observações experimentais, favorecem a oxigenação da hemoglobina quando os valores da tensão parcial do oxigénio andam 70 a 100 mm. de mercúrio; favorecem a redução da hemoglobina quando a tensão parcial do oxigénio é inferior a 70 mm. A presença dos *sais* é por conseguinte favorável tanto à oxigenação nos pulmões (onde a tensão do O_2 sobe até 90 mm.), como à redução na periferia (onde a tensão desce até 40 mm.).
- d) A *concentração da hemoglobina* condiciona o efeito do *pH* e dos *sais* sobre a forma da curva de dissociação da hemoglobina, efeito que não se verifica em soluções de baixa concentração. Como se sabe, a concentração da hemoglobina nos eritrócitos normais é máxima (16 miligramas por 100 c.c. de sangue, o que corresponde a cerca de 30 mgr. por 100 c.c. de eritrócitos). Compreende-se portanto que a função da hemoglobina diminua mais do que a sua taxa no sangue faria prever nas anemias hipocrômicas acentuadas e nas intoxicações que afectam a hemoglobina (meta-hemoglobinemia, etc.).

Resenha do mecanismo de circulação do O_2 e do CO_2

O oxigénio molecular chega finalmente à célula dissolvido nos humores intersticiais, penetra nesta, é aí activado pela citocromo-oxidase e combina-se com o hidrogénio proveniente dos substratos

metabólicos. Como vimos, enquanto que o hidrogénio percorre um curto caminho dentro da célula, através de uma cadeia mais ou menos complicada de sistemas enzimáticos, o oxigénio que vem ao seu encontro segue um longo percurso desde o ar ambiente até à célula onde vai ser utilizado, passando pelas vias respiratórias a cada inspiração, depois através da parede alveolar para o sangue, sendo transportado por este do pulmão aos tecidos periféricos, onde atravessa de nova uma membrana capilar para chegar aos líquidos intersticiais e finalmente à célula. E nem todo este percurso corresponde a caminho útil: a maior parte do oxigénio inspirado é rejeitado na expiração; a maior parte do oxigénio levado pelo sangue arterial regressa com o sangue venoso. Efectivamente, o ar atmosférico contém cerca de 20 % de oxigénio e o ar expirado 12 a 13 %, quer dizer que o oxigénio utilizado para arterializar o sangue não foi mais que uns $\frac{9}{21}$ ou seja $\frac{3}{7}$ do ar inspi-

rado. O sangue arterial contém de 17 a 20 c.c. de oxigénio por 100 c.c. e o sangue venoso apenas 4 a 7 c.c. menos, consoante a sua proveniência, quer dizer que só uma pequena fracção do oxigénio transportado, não mais que uns $\frac{7}{17}$, é utilizado no metabolismo tecidual; o *coeficiente de utilização* (relação entre o oxigénio consumido e a sua taxa no sangue) que é em média de $\frac{5}{19}$ pode subir bastante acima desta média nos

tecidos em actividade intensa, mas fica sempre mais de 35 % de hemoglobina por reduzir. Por tais motivos, o oxigénio tem de ser fornecido ao organismo em grandes quantidades, em quantidades muito superiores às exigências do seu metabolismo. Assim se um individuo em actividade moderada não necessita de mais de 300 a 350 c.c. de oxigénio por minuto, a quantidade que inspira é a correspondente a cerca de 10 litros de ar, ou seja, uns 2 litros de oxigénio.

O anidrido carbónico é um produto do metabolismo celular, que durante muito tempo se supôs directamente ligado ao consumo do oxigénio, isto é, foi considerado um catabólito das oxidações orgânicas. Desta maneira o oxigénio contido no CO_2 seria o oxigénio utilizado para a combustão completa dos alimentos, quer dizer representaria todo o oxigénio consumido nessa combustão, quando ela era levada até aos seus termos finais (CO_2 e H_2O). Só os hidratos de carbono são susceptíveis de sofrer um processo catabólico tão completo; tanto

as gorduras como as proteínas deixam sempre, além do CO_2 e da H_2O , resíduos catabólicos que contêm oxigénio. Daí o estudo do quociente respiratório $\left(\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}\right)$ e a sua aplicação à fisiologia e à clinica.

Se as coisas se passassem rigorosamente assim, o oxigénio contido no CO_2 estaria incluído no ciclo do oxigénio respiratório, o que nos permitiria continuar a seguir o seu percurso depois de ter sido utilizado na célula. O oxigénio proveniente da atmosfera voltaria na sua maior parte a esta, ligado ao carbono, sob a forma de anidrido carbónico. O trajecto de retorno seria o trajecto do anidrido carbónico, ou seja aproximadamente o inverso do da entrada do oxigénio no organismo: passagem da célula aos humores intersticiais; destes ao sangue através dos capilares da grande circulação; transporte pelo sangue venoso dos tecidos aos pulmões; passagem através dos capilares da pequena circulação para o ar alveolar; expulsão para a atmosfera a cada expiração.

Hoje sabe-se porém que o CO_2 catabólico não resulta directamente da oxidação do carbono contido nos princípios imediatos, mas sim de processos de descarboxilação dos ácidos orgânicos. Se é certo que alguns destes processos se realizam com oxidação simultânea, outros decorrem independentemente de qualquer oxidação e em qualquer deles o oxigénio contido no CO_2 resultante provém da própria molécula do substrato ou da água (processos hidrolíticos) e não directamente da respiração. O oxigénio respiratório, que acaba, como vimos, por combinar-se com o hidrogénio na célula, segue depois caminhos diversos até ser eliminado, quer sob a forma de água, quer sob a forma doutros catabólitos formados à custa da hidrólise da água. Por estes e outros motivos que não vem a propósito discutir, o cálculo do quociente respiratório perdeu grande parte do valor que lhe era atribuído para o estudo do metabolismo e da respiração.

Tratamos no entanto também do mecanismo de circulação do CO_2 visto ele estar indissolúvelmente ligado ao do oxigénio, não só porque o CO_2 representa no fim de contas um catabólito da respiração celular, independentemente do processo químico que o gera, mas também porque constitui, como vimos, um dos elementos fundamentais da regulação neuro-humoral da respiração.

III — Possibilidades de anóxia

O fornecimento de oxigénio aos tecidos pode ser diminuído abaixo das necessidades mínimas, ou mesmo totalmente impedido, por diversas causas actuando a qualquer nível do percurso atrás descrito desde o ponto de partida — o ar atmosférico — ao ponto de chegada — a célula. Ao estado resultante de um deficiente fornecimento de oxigénio aos tecidos tem-se chamado anóxia. Últimamente alguns autores preferem a designação de hipóxia para estes estados, visto que, na maior parte dos casos, se trata não de uma privação total de oxigénio, mas de uma diminuição do seu fornecimento. Esta designação, mais correcta sob o ponto de vista etimológico, não conseguiu ainda generalizar-se, por isso continuaremos a usar o termo corrente de anóxia para qualquer situação em que haja falta total ou parcial de oxigénio para o metabolismo celular.

É costume classificarem-se os estados de anóxia segundo o mecanismo da sua produção em 4 grupos:

- 1) *Anóxia anóxica*, em que está diminuída a oferta de oxigénio ao sangue;
- 2) *Anóxia anémica*, em que há dificuldade de transportes do oxigénio pelo sangue;
- 3) *Anóxia circulatória*, em que há dificuldade de acesso de oxigénio aos tecidos por perturbações circulatórias gerais ou locais;
- 4) *Anóxia histotóxica*, em que há alterações num ou mais dos sistemas enzimáticos da oxidação celular.

1) Do primeiro grupo fazem parte a anóxia das altitudes e das atmosferas viciadas por gases inertes, a anóxia de hipoventilação pulmonar, a anóxia das estenoses das vias respiratórias e a anóxia das afecções em que está alterada a permeabilidade da parede alvéolo-capilar ou diminuído o campo de hematose.

A *anóxia das altitudes*, acidente corrente entre alpinistas e aviadores, resulta da diminuição da tensão parcial do oxigénio atmosférico. Os sintomas começam a manifestar-se em regra entre os 3.000 e os 3.500 metros, nas pessoas treinadas. O limite de tolerância é mais

alto para os aviadores do que para os alpinistas, dado que o esforço muscular destes obriga a um maior consumo de oxigénio.

A acapnia (diminuição do CO_2 sanguíneo) que acompanha a anóxia de altitude é consequência da hiperventilação provocada pela própria anóxia e não tem nenhuma influência nos sintomas do «mal de altura», ao contrário do que se julgava.

Nas *atmosfera*s viciadas por gases inertes (azoto, metano, etc.), o mecanismo é semelhante, mas os sintomas são mais acentuados do que na anóxia de altitude, visto que nesta a menor densidade do ar facilita a sua circulação na árvore respiratória.

A *anóxia de hipoventilação* (tétano, paralisia infantil, intoxicação dos centros respiratórios, asfixia do recém-nascido, em parte o enfisema pulmonar) é produzida pela insuficiente renovação do ar alveolar, ao diminuir a frequência ou a amplitude dos movimentos respiratórios. Este mecanismo conduz, como é óbvio, a uma diminuição da tensão parcial do oxigénio alveolar, que vai difundindo para o sangue sem ser repostado em grau suficiente.

A *anóxia das estenoses* das vias respiratórias a qualquer nível resulta também da insuficiente entrada de ar alvéolos, embora se mantenha ou aumente mesmo desmedidamente a actividade dos músculos respiratórios. Para que se produza anóxia é naturalmente necessário que o grau de obstrução e a área pulmonar interessada sejam de tal ordem que excedem a capacidade de compensação dos músculos respiratórios (corpos estranhos, tumores, asma, etc.).

A *anóxia por diminuição da permeabilidade da membrana alveolar* (fibrose, pneumonia, T. P., congestão, em parte o enfisema, etc.) resulta da dificuldade de passagem do oxigénio alveolar ao sangue. A tensão parcial deste gás no ar alveolar é normal ou mesmo superior ao normal, mas não chega para vencer a resistência aumentada da membrana à sua passagem.

A *anóxia por diminuição do campo de hematose* (pneumotórax, derrame pleural, traumatismo, etc.) é motivada pela restrição da área de contacto entre o ar alveolar e o sangue através de uma membrana normal e com tensão parcial do oxigénio alveolar normal ou mesmo aumentada (hiperventilação), mas insuficiente para compensar a diminuição da área de difusão.

2) No segundo grupo incluem-se as anemias e as intoxicações que anulam ou desvalorizam a função hemoglobínica. Em qualquer dos casos é dificultado o transporte do oxigénio que caminha no sangue normalmente na sua maior parte, como vimos, ligado à hemoglobina; a anóxia resulta efectivamente de um *deficit* material ou funcional da hemoglobina.

A *anóxia das anemias* só se verifica quando estas atingem um grau extremo. É preciso que a hemoglobina desça abaixo de $\frac{1}{3}$ do seu valor normal para que haja anóxia. Isto deve-se aos mecanismos de compensação que adiante descrevemos e ao facto já apontado de ser normalmente utilizada nos tecidos apenas uma fracção do oxigénio transportado pelo sangue.

A *anóxia das intoxicações do sangue* resulta da transformação da hemoglobina em produtos que não possuem como ela a capacidade de fixar o oxigénio em ligação lábil (carboxi-hemoglobina para o óxido de carbono; meta-hemoglobina para o clorato de potássio, o protóxido de azoto e o ácido sulfídrico). Tais produtos circulam inalterados dentro dos glóbulos, quer nos capilares pulmonares quer nos capilares da grande circulação, não podendo portanto receber naqueles nem libertar nestes o oxigénio.

3) No terceiro grupo são abrangidos a anóxia por insuficiência circulatória a jusante do coração, quer de causa cardíaca quer de causa periférica (shock); a anóxia de estase, quer geral quer local; a anóxia isquémica, particularmente importante ao nível dos centros nervosos e do miocárdio, estruturas muito sensíveis à falta de oxigénio. Devem incluir-se ainda neste grupo os casos de cardiopatias congénitas em que, por «shunt» veno-arterial ou por mistura directa no coração, uma parte importante de sangue venoso é lançada na grande circulação juntamente com o sangue arterial. Em tais condições, a oxigenação periférica é insuficiente por haver uma elevada percentagem de hemoglobina reduzida.

A *anóxia por insuficiência a jusante* resulta do próprio *deficit* de irrigação sanguínea, quer por falta de força cardíaca propulsora (insuficiência cardíaca) quer por aumento de capacidade da árvore circulatória (shock), quer por ambas as causas, simultaneamente. A sua patogenia é portanto semelhante à da anóxia isquémica que descreveremos adiante.

A *anóxia de estase* é produzida em consequência da lentidão da corrente circulatória ao nível dos tecidos. Ela acompanha-se sempre de cianose, a menos que haja intensa anemia concomitante, porque o sangue que fica demoradamente em contacto com os tecidos cede-lhe todo ou quase todo o oxigénio que pode libertar da sua hemoglobina. No entanto esta redução exagerada da hemoglobina não chega para satisfazer as necessidades de oxigénio dos tecidos, porque a tensão de difusão deste gás vai caindo dentro dos capilares, por falta de afluxo rápido de sangue arterial, e a resistência à difusão vai aumentando, mercê das alterações de permeabilidade e edema causados pela mesma estase. O fenómeno tem um carácter geral ou extenso nos casos de insuficiência do coração direito e um carácter mais localizado nos casos de impedimento do retorno venoso a qualquer nível (trombose, compressão, etc.).

A *anóxia isquémica* é motivada por redução do lume de uma ou mais artérias, qualquer que seja o seu mecanismo (embolia, trombose, espasmo, compressão, etc.). A diminuição do afluxo de sangue, veículo do oxigénio, acarreta naturalmente uma diminuição do fornecimento deste.

4) No quarto grupo descrevem-se as perturbações da respiração celular devidas a intoxicações pelo álcool e pelo ácido cianídrico (paralisantes do sistema citocromo — citocromoxidase), pelos narcóticos (paralisantes das desidrases), etc.

Tais situações não são susceptíveis de tratamento pelo oxigénio e portanto estão fora do nosso objectivo. Não queremos contudo deixar de lembrar que já pode recorrer ao uso terapêutico de produtos contendo citocromo C, quando este fermento é afectado de modo a produzir-se anóxia.

IV — *Mecanismos de compensação da anóxia*

Se, por um lado, a anóxia produz perturbações e lesões que tendem a agravá-la (aumento da permeabilidade capilar → edema → maior dificuldade de difusão do oxigénio do sangue para os tecidos ou dos alvéolos para o sangue → anóxia mais intensa), estabelecendo-se por vezes ciclos viciosos que conduzem rapidamente à morte (anóxia intensa dos centros respiratórios → apneia — agravamento extremo da anó-

xia) — por outro lado, ela desencadeia certos mecanismos que tendem a compensá-la e a minorar os seus efeitos. Alguns destes mecanismos estão ligados aos factores fisiológicos da regulação da respiração, outros à actividade circulatória, outros ainda à eritropoiese.

Reflexos respiratórios compensadores — O reflexo de Hering-Breuer é estimulado exageradamente no sentido inspiratório quando há uma tendência ao colapso dos alvéolos, quer por depressão intra-alveolar como sucede nas obstruções tráqueo-brônquicas, quer por compressão extra-alveolar, como sucede na congestão e edema. O mesmo reflexo é estimulado exageradamente no sentido da expiração quando há distensão da parede alveolar, como no enfisema.

Os quimiorreceptores vagais dos alvéolos são mais fortemente estimulados quando aumenta a tensão intra-alveolar do CO_2 nos casos de anóxia em que a eliminação deste gás para a atmosfera está dificultada (estenoses acentuadas, hipoventilação, etc.). Os quimiorreceptores aórtico e carotídeo também vão recebendo estímulos cada vez mais intensos, à medida que se vai acentuando a anoxemia. Em ambos os casos a resposta é um aumento de actividade dos músculos respiratórios.

Variações humorais — A falta de O_2 nos tecidos conduz à acidose local por aumento dos catabólitos ácidos. A acidose exerce uma acção dilatadora sobre os capilares sanguíneos e condiciona portanto uma melhor irrigação.

A passagem para o sangue do excesso de catabólitos teciduais ácidos vai fazer variar o *pH* do próprio sangue no sentido da acidez. Variações no mesmo sentido são determinadas pelo excesso de CO_2 retido, quando a causa da anóxia impede também a eliminação deste gás (obstruções das vias respiratórias, hipoventilação, etc.). Como já vimos, a acidose e particularmente a hipercapnia (excesso de CO_2 no sangue) são estimulantes da actividade respiratória ao nível dos centros. Além disso, a baixa de *pH* favorece a dissociação da hemoglobina nos capilares periféricos, facilitando assim a oxigenação dos tecidos.

Alterações circulatórias compensadoras — A baixa do *pH* actua ainda aumentando a volemia, por esvaziamento dos depósitos sanguíneos (baço, fígado, etc.) e dilatando as artérias do encéfalo e do coração, que são, como já dissemos, os órgãos mais sensíveis à anóxia.

Os químico-receptores aórtico e carotídeo são também ponto de

partida de um reflexo circulatório em que o estímulo é a anoxemia e a resposta um aumento da frequência cardíaca.

O aumento da actividade respiratória pelos mecanismos atrás citados conduz por sua vez a um acréscimo da depressão inspiratória intra-torácica e da simultânea compressão do diafragma sobre o conteúdo abdominal, donde resulta um maior afluxo de sangue ao coração.

Todas estas alterações circulatórias se opõem à anóxia: a dilatação dos vasos do encéfalo e do coração aumenta o afluxo de sangue a estes órgãos particularmente sensíveis à anóxia; a taquicardia, o aumento da volemia e o aumento do retorno venoso determinam aumento do volume-minuto cardíaco e portanto melhoram a irrigação periférica.

Activação da eritropoiese — A anóxia estimula a proliferação celular ao nível da medula eritropoiética, aumentando em consequência disto o número de glóbulos vermelhos no sangue. É claro que este aumento só se torna sensível quando o efeito da anóxia sobre a medula é prolongado. A rápida subida da taxa da hemoglobina que muitas vezes se segue à anóxia aguda não é senão um aumento aparente, devido à hemoconcentração por perda de plasma através dos capilares cuja permeabilidade foi aumentada pela mesma anóxia. Provavelmente também contribui para esta hemoconcentração a acção veno-pressora determinada pela falta de oxigénio.

Pelo contrário, o aumento real da hemoglobina que resulta do aumento da volemia por esvaziamento dos depósitos não se traduz por uma subida da taxa da hemoglobina, porque o plasma e os glóbulos aumentam aproximadamente nas mesmas proporções.

O aumento da hemoglobina circulante facilita o transporte do oxigénio e portanto diminui o *deficit* deste gás ao nível dos tecidos.

*

* * *

Os efeitos mais importantes da anóxia, além do aumento da permeabilidade capilar e da hipoglicemia, são alterações cerebrais e miocárdicas. Os estados de anóxia traduzem-se clinicamente pelos sintomas destas alterações, que podem tornar-se irremediáveis ou fatais, se a falta de oxigénio é suficientemente intensa e suficientemente prolon-

gada. A maior parte das vezes tais estados exigem uma solução terapêutica de urgência.

As noções gerais de fisiologia e fisiopatologia atrás expostas ajudar-nos-ão a compreender a patogenia dos estados de anóxia criados em variadas condições, a estabelecer as indicações da oxigenoterapia e a escolher as modalidades de aplicação do oxigênio mais adequadas a cada caso, bem como a avaliar as vantagens e desvantagens da associação doutros gases ou doutros métodos terapêuticos à oxigenoterapia — em suma, permitirão um manejo mais preciso e mais seguro do oxigênio no tratamento dos múltiplos estados patológicos em que está indicado.