

---

## OXIGENAÇÃO TECIDUAL

### MECANISMOS, ANOMALIAS E CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS

*João A. Martins e Silva\**

#### INTRODUÇÃO

Sendo o oxigénio um reagente fundamental na respiração celular como aceitador final de electrões, as condições em que se processa o seu fornecimento aos tecidos tem sido objecto de análise exaustiva. O sangue deve conter a quantidade de oxigénio necessário ao metabolismo aeróbio celular, fornecendo-o a tensões que permitam ultrapassar as resistências de difusão para os tecidos. As trocas gasosas entre o sangue e os tecidos ocorrem nos capilares, sendo a difusão através da superfície capilar-tecido dependente da tensão de oxigénio em ambos os compartimentos.

Não é possível considerar separadamente o transporte de oxigénio pelo sangue do mecanismo de difusão para os tecidos e utilização local pelo metabolismo aeróbio.

Quer a difusão do oxigénio quer a sua utilização metabólica podem variar acentuadamente de tecido para tecido. Admite-se, contudo, que a quantidade de

---

\* Professor Extraordinário, Instituto de Química Fisiológica  
(Director: Prof. Doutor Carlos Manso), Faculdade de Medicina de Lisboa.

oxigénio habitualmente veiculada pelo sangue seja, em condições normais, mais do que suficiente para as necessidades teciduais.

O presente trabalho tem como objectivo rever a participação do oxigénio nos mecanismos de obtenção de energia química celular, analisar o processo de difusão de oxigénio do sangue para os tecidos bem como as perturbações consequentes às carências ou excesso de fornecimento de oxigénio às células.

### **Metabolismo celular aeróbio e anaeróbio**

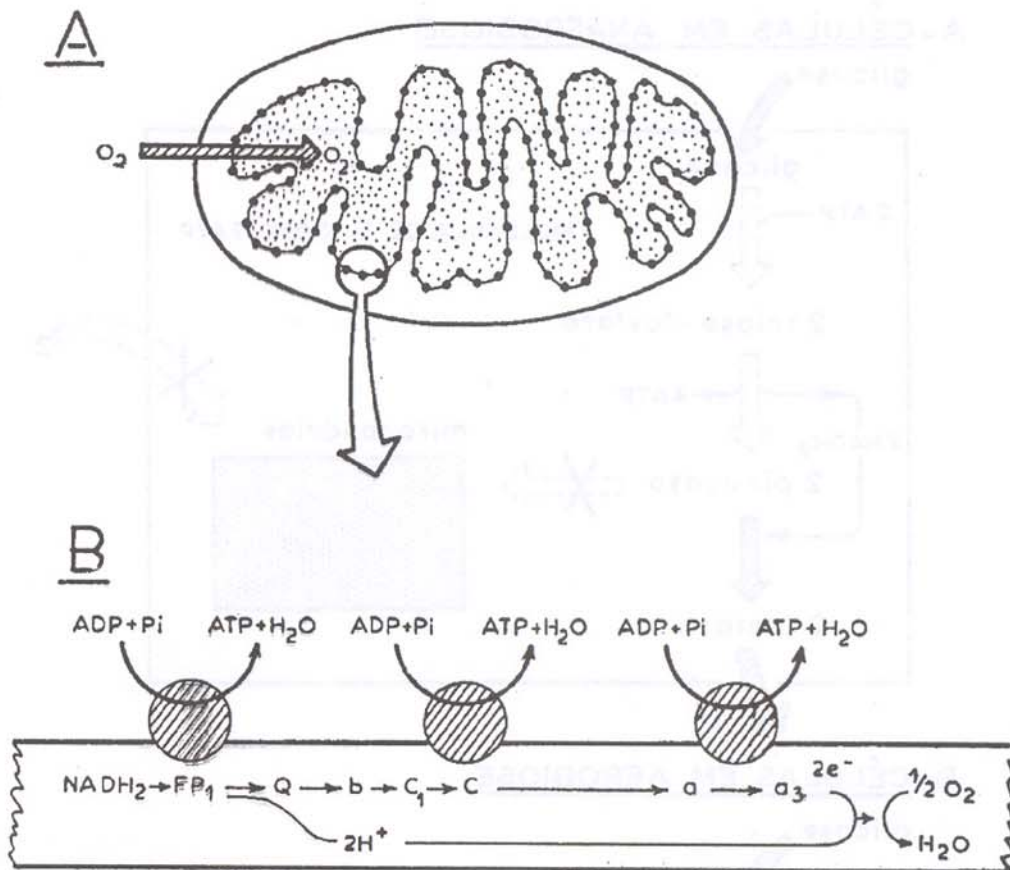
A manutenção do metabolismo e funções celulares depende essencialmente da quantidade de adenosinotri-fosfato (ATP) disponível. Este metabólito, considerado o principal composto de alta energia, ocupa uma posição intermédia na escala bioenergética dos compostos fosforilados. A fracção da energia livre resultante da degradação das moléculas nutrientes é parcialmente recuperada pela fosforilação do adenosinodifosfato (ADP) em ATP.

As reacções ou funções celulares que requerem energia química são asseguradas pela transferência da energia do ATP, gerado nas etapas catabólicas, para moléculas aceitadoras específicas do seu grupo fosfato terminal. Estas moléculas, ao adquirirem maior conteúdo energético, tornam-se aptas a desempenhar trabalho biológico (químico, osmótico e mecânico), fundamental para a sobrevivência celular.

A formação endergónica do ATP, a partir das moléculas de ADP e fosfato, assenta em reacções de oxidação-redução que se processam, em geral, com grande declínio de energia livre. Grande parte do ATP celular formado nos organismos aeróbios resulta da captação parcial da energia livre, obtida durante o transporte de electrões para o aceitador terminal da cadeia respiratória, o oxigénio molecular (Fig. 1).

As células facultativas, como as de determinados tecidos humanos, podem consumir glicose em condições aeróbias ou anaeróbias e, de qualquer das formas, obter ATP. No entanto, quando essas células funcionam em anaerobiose, o consumo de glicose tem de ser muito superior ao que se verifica na presença de oxigénio, para se obterem quantidades equivalentes de ATP.

Em anaerobiose, a formação de ATP ocorre associada à oxidação de um fragmento metabólico por outro, ambos derivados de glicose, a par da acu-



**Fig. 1** – Esquema de utilização mitocondrial do oxigênio. Grande parte das moléculas de oxigênio consumidas pelo homem adulto normal são utilizadas como aceitadores finais de electrões, ao nível da cadeia respiratória mitocondrial. Este complexo, localizado na membrana interna da mitocôndria (A) constitui o suporte estrutural para a fosforilação do ADP, em aerobiose (B).

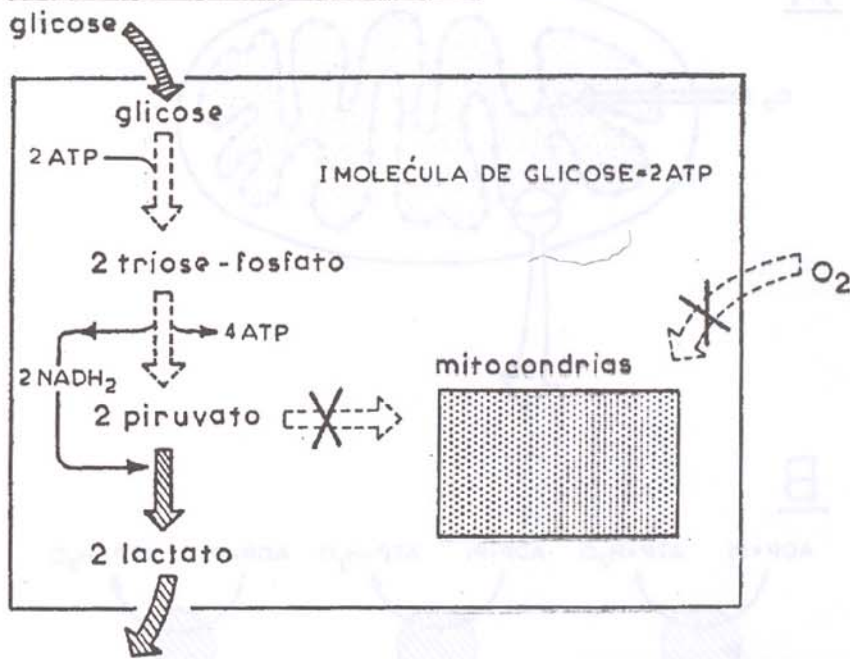
mulação de lactato. Com a introdução de oxigênio quase cessa a acumulação de lactato e diminui acentuadamente o consumo de glicose, embora a recuperação de energia, sob a forma de ATP, seja muito superior (Fig. 2).

Explica-se assim que a formação de ATP seja preferencialmente obtida através da degradação completa de glicose em dióxido de carbono e água, possível apenas condições aeróbias.

A existência de mecanismos reguladores, sensíveis e eficazes, assegura a manutenção dos níveis de ATP adequados às actividades celulares de momento, através da modulação integrada da glicose e respiração mitocondrial.

O principal sistema regulador baseia-se na relação entre as concentrações celulares de ATP e ADP, que influencia a actividade de determinados enzi-

**A- CÉLULAS EM ANAEROBIOSE**



**B- CÉLULAS EM AEROBIOSE**

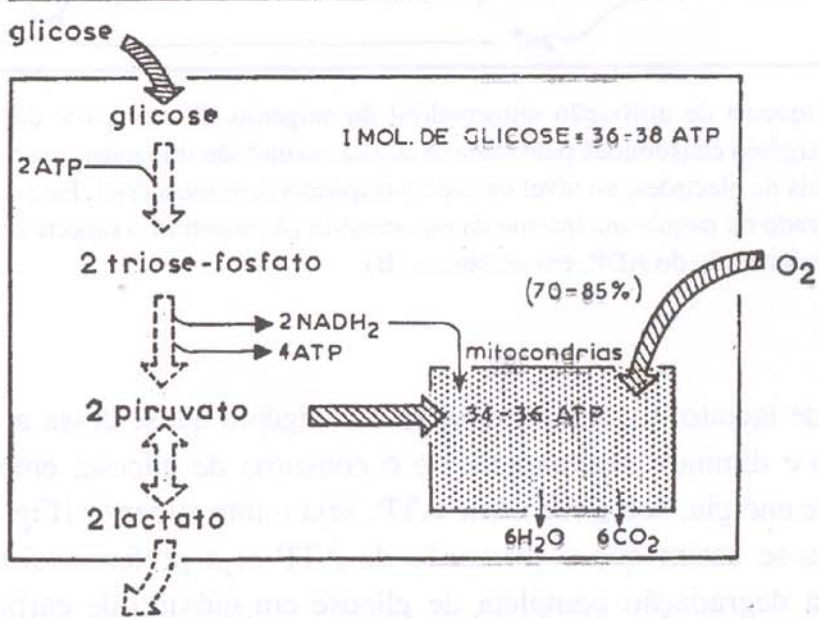


Fig. 2 – Rendimento energético por molécula de glicose oxidada em aerobiose ou anaerobiose.

mas alostéricos, sobretudo a fosfofrutoquinase e a desidrogenase isocítrica. O AMP é também um modulador importante de alguns enzimas alostéricos, como a fosfofrutoquinase.

Atendendo à relevância dos efeitos que o ATP, ADP e AMP exercem em diversas reacções metabólicas, considerou-se que cada célula possui determinada carga energética. Este estado de energia celular seria determinado pelo conteúdo do sistema ATP – ADP – AMP em grupos fosfato de alta energia. A carga energética seria igual a 1 se todos os nucleótidos adenílicos celulares estivessem sob a forma de ATP; o sistema teria a carga de 0 quando todos os nucleótidos adenílicos se apresentassem como AMP. Valores intermédios seriam condicionados pela proporção relativa das concentrações de ATP, ADP e AMP.

Em condições normais, a carga energética celular oscila aproximadamente por 0,85; este valor expressa o equilíbrio entre as reacções exergónicas e endergónicas, isto é, em que a produção de ATP iguala a sua utilização (Fig. 3). Quando a carga energética é inferior a 0,85, são estimuladas as reacções exergónicas e, em contrapartida, inibidas as reacções que utilizam ATP; se a carga energética for superior ao nível normal, passa-se o inverso. A manutenção da carga energética celular a 0,85 seria efectuada pela resposta dos enzimas reguladores das vias endergónicas e exergónicas à concentração relativa dos nucleótidos adenílicos.

Em presença de oxigénio, a mitocôndria tende a fosforilar o ADP em ATP, elevando assim a relação ATP/ADP; sendo o ATP um modulador negativo da fosfofrutoquinase e da desidrogenase isocítrica e exercendo o ADP efeitos contrários, o aumento dos níveis celulares de ATP conduz à inactivação daqueles enzimas e, conseqüentemente, à diminuição da actividade glicolítica do ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa. A diminuição do consumo celular de ATP origina respostas idênticas. Em qualquer dos casos diminui o consumo de oxigénio transportado pelo sangue (Fig. 4).

Pelo contrário, quando diminui a relação ATP/ADP – o que poderá suceder por utilização súbita de ATP nos processos endergónicos ou restrições de oxigénio – aumenta a concentração celular de ADP e diminui a de ATP. Neste caso, aumenta a actividade glicolítica, do ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa conduzindo à elevação dos níveis de ATP. Paralelamente, aumenta o consumo e extracção de oxigénio pelas células (Fig. 5).

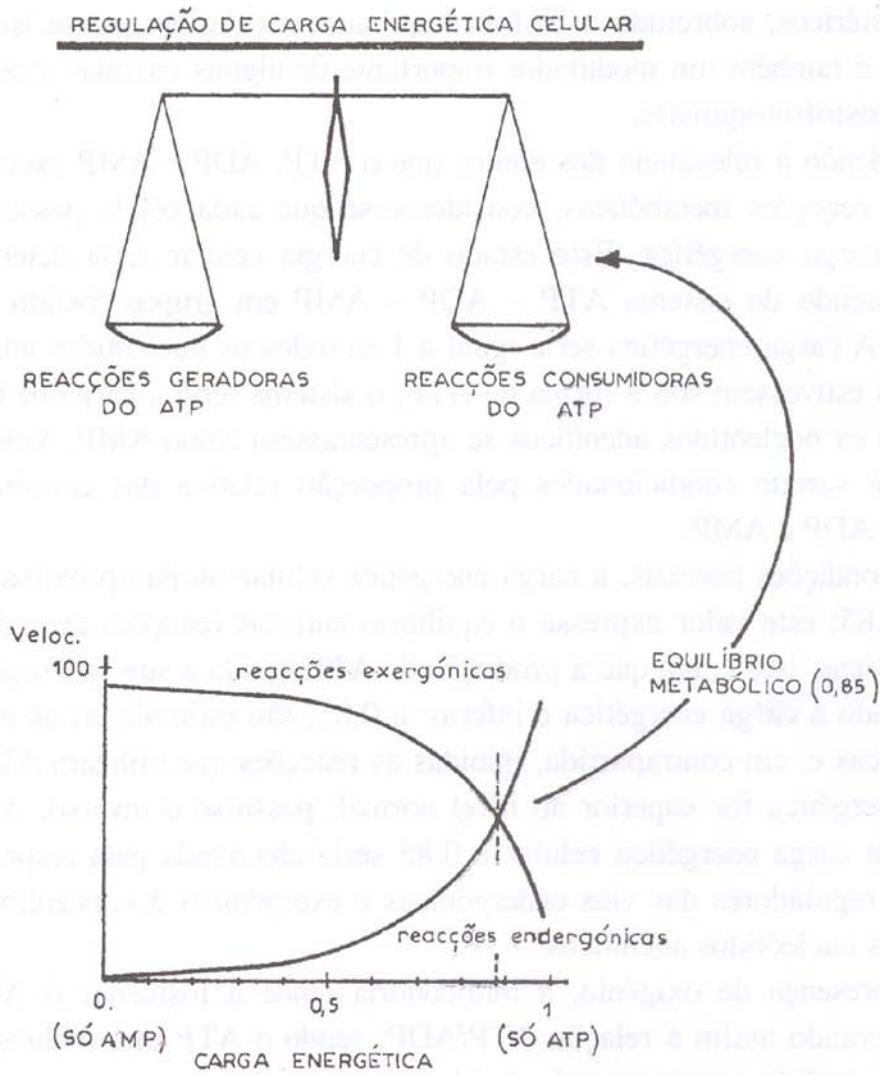


Fig. 3 – Esquema da regulação da carga energética celular. Em equilíbrio metabólico, a quantidade de ATP produzido iguala a do ATP consumido.

### Utilização do oxigénio pelas células e $PO_2$ celular

Embora a coordenação das actividades glicolítica e respiratória celulares possa ser influenciada por outros moduladores além do sistema ATP/ADP, a disponibilidade em oxigénio é indubitavelmente um dos seus principais condicionantes.

A quantidade de oxigénio disponível por minuto para cada tecido depende dos níveis de  $O_2$  transportado em cada 100 ml de sangue e do valor do fluxo sanguíneo.

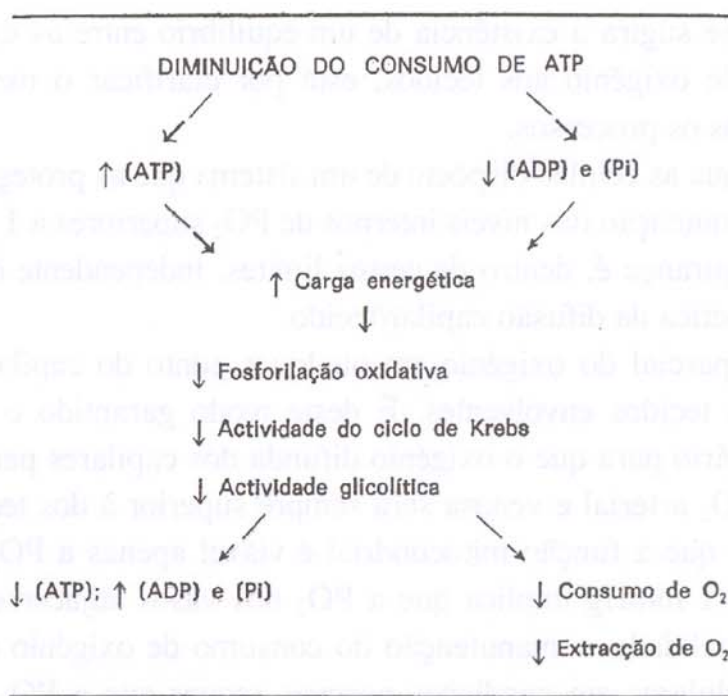


Fig. 4 – Adaptação metabólica e das exigências em oxigénio quando diminui o consumo celular de ATP.

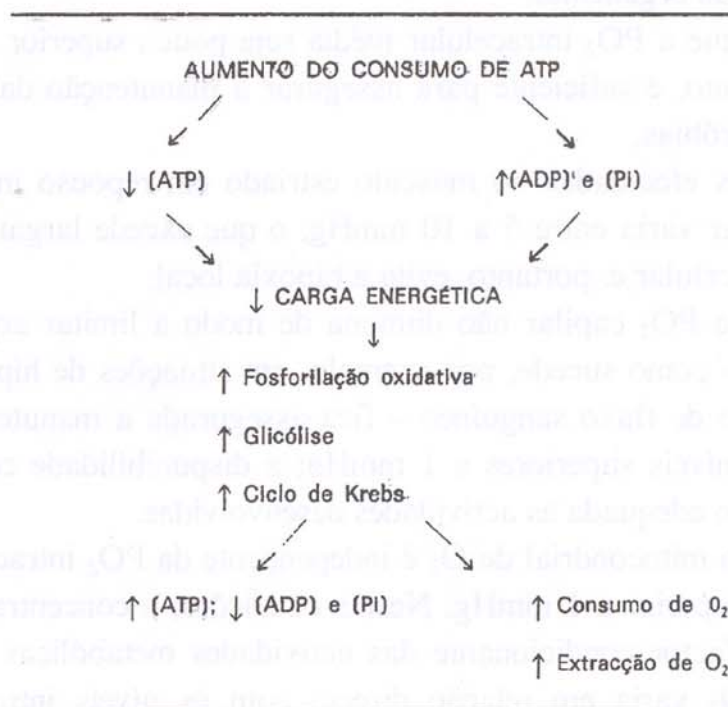


Fig. 5 – Adaptação metabólica e do consumo de oxigénio quando aumentam as necessidades celulares em ATP.

Ainda que se sugira a existência de um equilíbrio entre as exigências e o fornecimento de oxigénio aos tecidos, está por clarificar o mecanismo que coordena ambos os processos.

Admite-se que as células dispõem de um sistema que as protege da hipoxia, baseado na manutenção dos níveis internos de  $PO_2$  superiores a 1 mmHg. Essa margem de segurança é, dentro de certos limites, independente do fluxo sanguíneo e da cinética da difusão capilar/tecido.

A pressão parcial do oxigénio em qualquer ponto do capilar terá de ser superior à dos tecidos envolventes. É deste modo garantido o gradiente de pressão necessário para que o oxigénio difunda dos capilares para os tecidos. Como tal, a  $PO_2$  arterial e venosa será sempre superior à dos tecidos perfundidos. Afirmar que a função mitocondrial é viável apenas a  $PO_2$  intracelular de pelo menos 1 mmHg implica que a  $PO_2$  nos vasos adjacentes seja muito superior. Na realidade, a manutenção do consumo de oxigénio e actividades metabólicas celulares em condições normais requer que a  $PO_2$  arterial seja superior a determinado limite, designado por *nível crítico do oxigénio*, abaixo do qual é estimulado o metabolismo anaeróbio.

É controversa a quantidade  $O_2$  presente, em condições normais, nos diversos tecidos do organismo.

Admite-se que a  $PO_2$  intracelular média seja pouco superior a 20 mmHg, o que, no entanto, é suficiente para assegurar a manutenção das actividades metabólicas aeróbias.

Observações efectuadas no músculo estriado em repouso indicam que a  $PO_2$  intracelular varia entre 5 a 10 mmHg, o que excede largamente o nível crítico de  $PO_2$  celular e, portanto, evita a hipoxia local.

Desde que a  $PO_2$  capilar não diminua de modo a limitar aquele excesso de segurança – como sucede, por exemplo, em situações de hipoxemia arterial ou redução de fluxo sanguíneo – fica assegurada a manutenção de  $PO_2$  intracelular a níveis superiores a 1 mmHg; a disponibilidade celular em  $O_2$  será deste modo adequada às actividades desenvolvidas.

A utilização mitocondrial de  $O_2$  é independente da  $PO_2$  intracelular, desde que esta seja superior a 1 mmHg. Nestas condições, a concentração de ADP é o principal factor condicionante das actividades metabólicas celulares. O consumo de  $O_2$  varia em relação directa com os níveis intracelulares de ADP, isto é, com o dispêndio energético (ATP) pela célula. A diminuição da reacção intracelular ATP/ADP, por aumento do consumo de ATP, constitui



um estímulo importante para a activação da respiração mitocondrial, actividade glicolítica e ciclo de Krebs (Fig. 5). Em conjunto, todos estes efeitos tendem a normalizar os níveis de ATP intracelular.

O aumento de consumo de  $O_2$  pela aceleração da fosforilação oxidativa poderá, inicialmente, superar a quantidade de  $O_2$  fornecido às células. É o que se verifica, por exemplo, durante as contracções musculares intensas, em que há uma utilização acentuada de ATP; a diminuição da  $PO_2$  celular, se não for rapidamente compensada, conduz a rápida hipoxia.

O declínio da pressão de oxigénio intracelular abaixo de 1 mmHg conduz à diminuição da respiração mitocondrial e ao desvio da produção de ATP para as vias anaeróbias de recurso. A utilização do oxigénio pelas células deixa de ser determinada pela quantidade de ADP presente no meio e torna-se proporcional à  $PO_2$  celular, por si insuficiente para as necessidades aeróbias locais.

Sendo a formação de ATP em anaerobiose mais dispendiosa (em consumo de glicose) para a célula e, também, pouco rendível, o conteúdo energético celular diminui para valores que, em pouco tempo, comprometem as actividades endergónicas.

A situação torna-se crítica em alguns tecidos – por exemplo, miocárdio e tecido cerebral – que se mantêm em actividade e sem lesões irrecuperáveis apenas durante alguns minutos depois da interrupção do fornecimento de oxigénio.

## Difusão do oxigénio para os tecidos

A descarga de oxigénio do sangue capilar para os tecidos é influenciada por vários factores. nomeadamente:

- a) gradiente da  $PO_2$  capilar/tecido;
- b) posição da curva de dissociação da oxiemoglobina;
- c) condições funcionais da microcirculação.

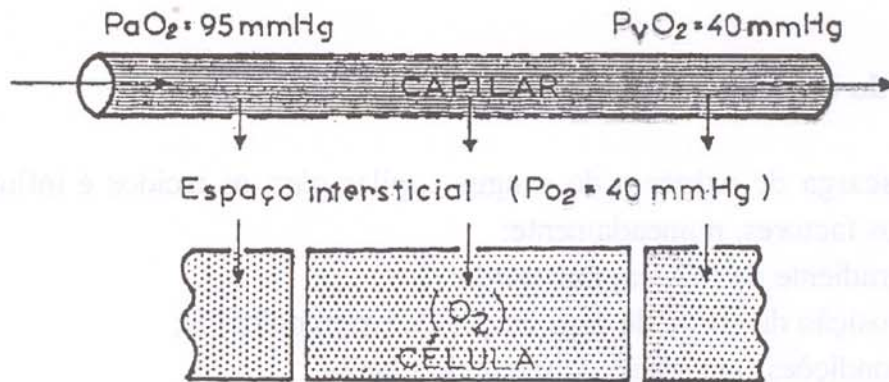
A intervenção da afinidade da hemoglobina para o oxigénio nas condições de oxigenação tecidual será analisada em outra oportunidade. Por agora, basta adiantar que a posição da curva de dissociação da oxiemoglobina permite que a  $PO_2$  se mantenha elevada durante a remoção do oxigénio no trajecto capilar.

A influência da microcirculação na oxigenação tecidual será também objecto de discussões posteriores. Entretanto, interessa considerar o mecanismo de difusão do oxigénio para os tecidos.

A lei da difusão de Fick salienta a importância da  $PO_2$  nas extremidades capilares. A quantidade de oxigénio que difunde do sangue para as mitocôndrias celulares varia directamente com a diferença de  $PO_2$  entre ambos os sectores.

A oxigenação tecidual baseia-se, portanto, na existência de uma diferença de pressão de  $O_2$  arterio-venosa suficientemente elevada, garantida por uma rede capilar densa. A difusão do oxigénio dos capilares para os tecidos ocorre de modo comparável, ainda que reverso, ao verificado na oxigenação pulmonar do sangue. Não existem barreiras muito importantes à difusão do oxigénio através das paredes capilares.

A cinética da difusão depende da  $PO_2$  capilar,  $PO_2$  celular e variáveis específicas da rede capilar. A  $PO_2$  intersticial é, em média, de 40 mmHg, enquanto a do sangue arterial oscila por 95 mmHg (Fig. 6). A diferença de pressão de 55 mmHg na extremidade arterial do capilar assegura a difusão do oxigénio do sangue para o espaço intersticial; na extremidade venosa do capilar observam-se valores do  $PO_2$  semelhantes aos do líquido intersticial (40 mmHg), o que explica a difusão de uma grande quantidade de  $O_2$  para o líquido intersticial e, na sequência, para as células adjacentes.



**Fig. 6** – A pressão do oxigénio na extremidade arterial dos capilares diminui substancialmente durante a oxigenação tecidual; em consequência, a pressão do oxigénio na extremidade venosa tende a igualar-se com a do espaço intersticial, por sua vez superior à  $PO_2$  intracelular. A difusão do oxigénio do sangue para os tecidos é possibilitada por aquele gradiente de  $PO_2$  em geral suficiente para assegurar a oxigenação tecidual, no adulto normal em repouso.

A grande rapidez com que se processa a difusão de  $O_2$  através das membranas celulares justifica que a  $PO_2$  intersticial e  $PO_2$  celular possam ser muito semelhantes. No entanto, sendo constante o consumo de  $O_2$  intracelular, a  $PO_2$  local permanecerá inferior à intersticial, o que favorece a difusão do oxigénio dos espaços intersticiais para as células. Alterações dos níveis de  $PO_2$  intersticial acompanham-se de variações paralelas da  $PO_2$  celular.

Os níveis de  $PO_2$  intracelular reflectem também, em condições normais, a distância a que as células se encontram dos capilares, o que está relacionado com a densidade da rede capilar.

Na difusão do sangue para os tecidos, a área da oxigenação diminui gradualmente com o aumento da distância intercapilar. Este gradiente radial, como é designado, será tanto maior quanto mais espaçados estiverem os capilares entre si. A par da oxigenação tecidual, a  $PO_2$  no sangue diminui da extremidade arterial para extremidade dos capilares, devido à difusão do oxigénio para os tecidos ao longo do trajecto capilar.

Ao declínio da  $PO_2$  intracapilar nas condições mencionadas dá-se a designação de gradiente axial.

A difusão do oxigénio do sangue capilar para os tecidos e área de oxigenação tecidual resultante foram, durante muito tempo, explicados pelo modelo de Krogh; cada capilar forneceria oxigénio a uma área tecidual de configuração cilíndrica (Fig. 7). De acordo com este esquema, a oxigenação tecidual seria dependente das seguintes variáveis:  $PO_2$  intracapilar, coeficiente de difusão do oxigénio para os tecidos e raio de cilindro tecidual.

Mais tarde aquele modelo foi substituído por outro, que engloba o conceito de gradiente axial da tensão de oxigénio e se adapta à possibilidade de capilares adjacentes serem atravessados por correntes sanguíneas com direcções opostas (contra-correntes).

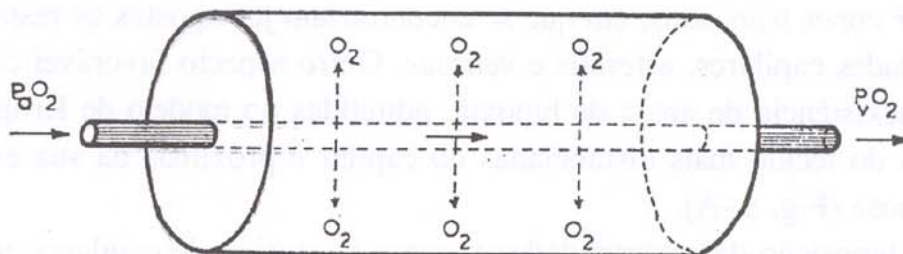


Fig. 7 – Esquema do cilindro de Krogh, como modelo teórico da oxigenação tecidual.

De acordo com este modelo, cada capilar fornece oxigénio a segmentos teciduais com a configuração de cones truncados (Fig. 8). A base mais larga do cone corresponderia à extremidade arterial do capilar; a extracção progressiva de  $O_2$  pelas células que rodeiam o capilar diminui a  $PO_2$  intracapilar, que atinge o mínimo na extremidade venosa; nesta zona, correspondente à base menor do cone, haveria menos células oxigenadas.

A cinética de difusão do oxigénio capilar/tecido e interrelação com a oxigenação tecidual tem sido objecto de análise matemática em sistemas diferentes.

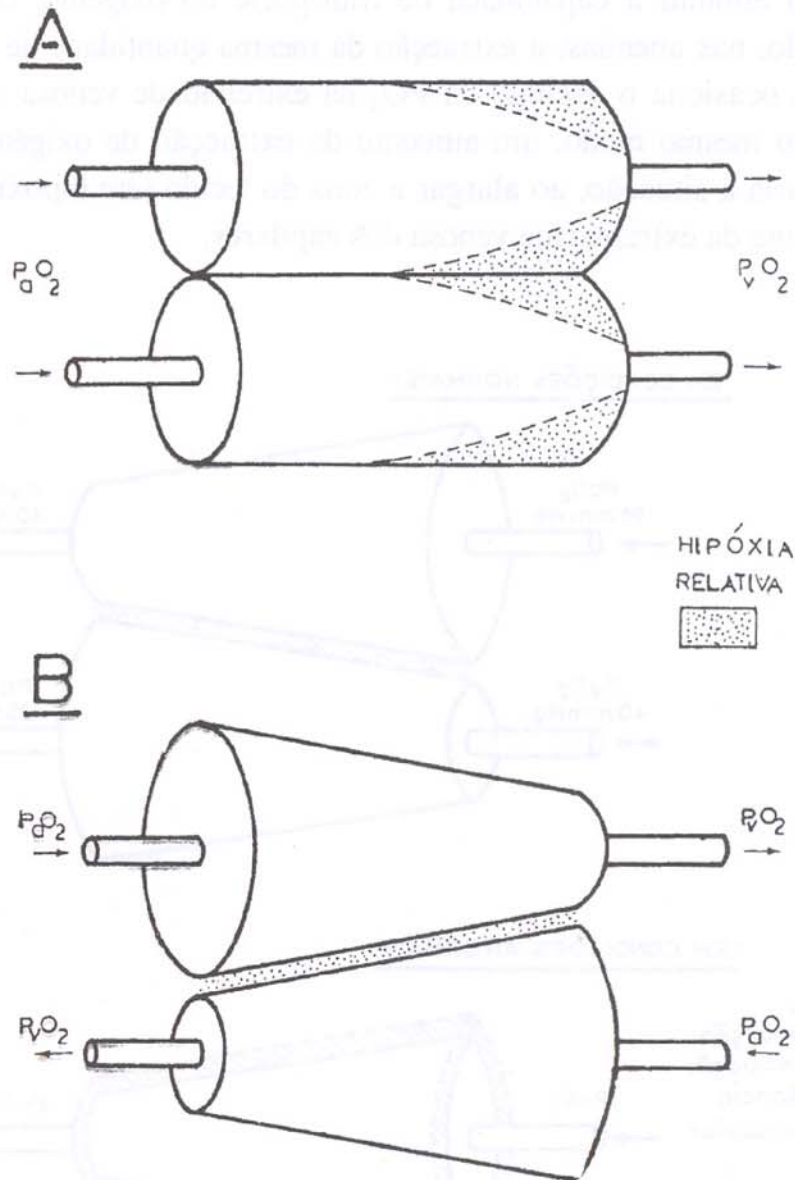
Ambos os processos caracterizam-se por alterações físicas e químicas com reflexo no metabolismo eritrocitário.

O sangue é considerado como um meio físico-químico que, ao atravessar um capilar, permite que o oxigénio difunda para o tecido envolvente; a difusão do oxigénio é significativa apenas na direcção radial; o raio do tecido metabolicamente activo, abastecido de oxigénio pelo sangue capilar, varia com o comprimento do capilar e a  $PO_2$  no sangue.

À medida que o sangue circula ao longo do capilar, ocorre a extracção do oxigénio pelos tecidos; a quantidade de oxigénio difundido varia com o tecido irrigado, de tal modo que a  $PO_2$  na extremidade venosa poderá oscilar entre aproximadamente 80 mmHg (rim) e quase 0 mmHg (miocárdio), com o valor médio de 40 mmHg. A extracção do oxigénio pelos tecidos acompanha-se e assim de uma diminuição progressiva da  $PO_2$  do sangue, paralelamente com a restrição da zona de oxigenação celular cada vez mais próxima da extremidade venosa do capilar (base mais pequena do cone truncado). Esquemáticamente, verificar-se-ia a redução do raio do tecido abastecido com oxigénio, a par do declínio da  $PO_2$  capilar (Fig. 8 -B).

O modelo em cone truncado oferece ainda outras vantagens. Por um lado, admite a possibilidade de capilares paralelos serem atravessados por correntes sanguíneas com direcções opostas; cada tecido seria teoricamente constituído por cones truncados, em que se encontrariam justapostas as respectivas extremidades capilares, arteriais e venosas. Outro aspecto favorável consistiria na inexistência de áreas de hipoxia, admitidas no modelo de Krogh para as zonas do tecido mais distanciadas do capilar e próximas da sua extremidade venosa (Fig. 8 -A).

A justaposição das extremidades venosas e arteriais de capilares adjacentes impediria a presença de sectores teciduais com  $PO_2$  insuficiente para o



**Fig. 8 –** Comparação de modelos teóricos de oxigenação tecidual por capilares adjacentes. Em A representa-se o modelo original do cilindro de Krogh, evidenciando a zona de hipoxia prevista (a tracejado). O modelo B estabelece que a oxigenação é efectuada por capilares em contra-corrente, cada um possibilitando a oxigenação de áreas teciduais em cone truncado; entre cada par de cones, justapostos admite-se a existência teórica de um sector em hipoxia relativa.

metabolismo aeróbio local. Não se evita, contudo, que entre cada cone tecidual possa existir uma orla tecidual periférica com  $PO_2$  subnormal (Fig. 8 -B). Assim, as considerações fisiopatológicas do modelo de Krogh aplicam-se às do sistema em cones truncados.

Quando diminui a capacidade de transporte do oxigénio, como sucede, por exemplo, nas anemias, a extracção da mesma quantidade de oxigénio pelos tecidos ocasiona o declínio da  $PO_2$  na extremidade venosa dos capilares (Fig. 9), do mesmo modo, um aumento da extracção de oxigénio, se possível, agravaria a situação, ao alargar a zona do tecido (em hipoxia ou anoxia) mais próxima da extremidade venosa dos capilares.

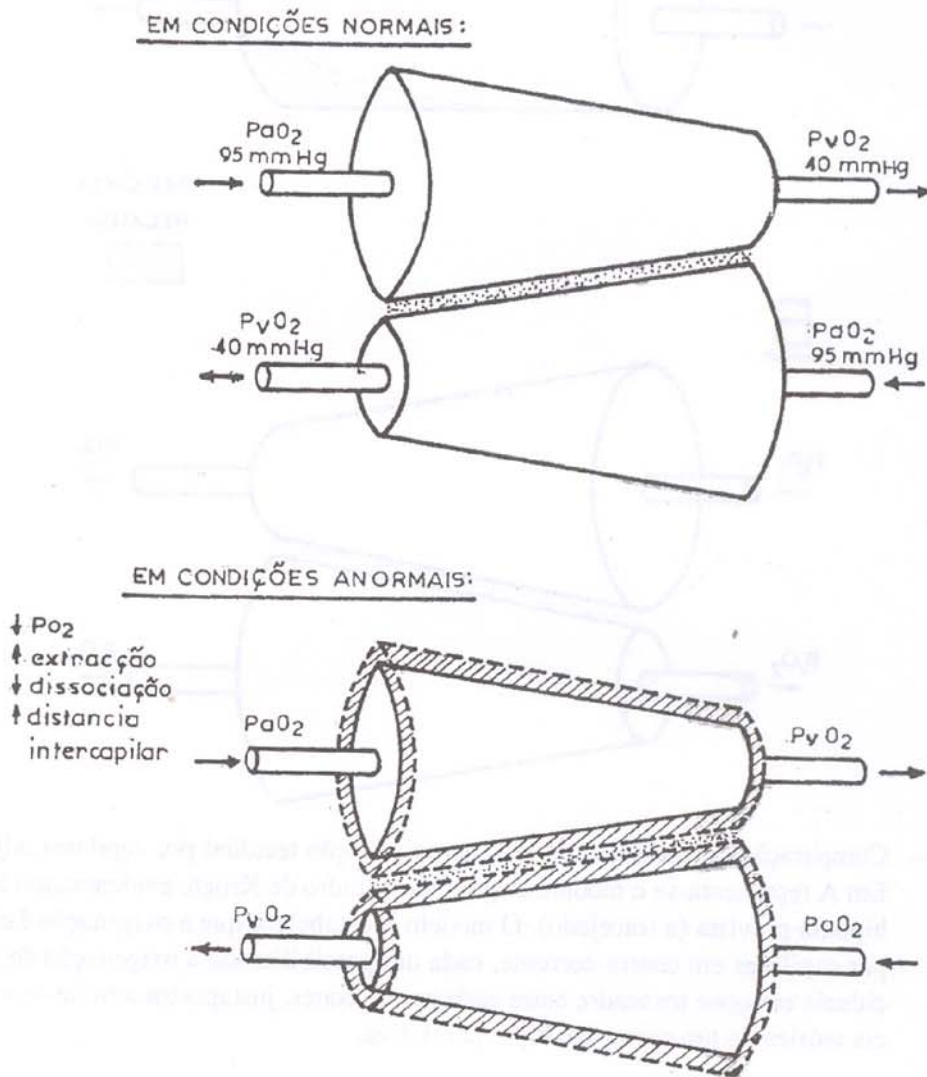


Fig. 9 – Comparação da oxigenação tecidual em condições normais e anormais; quando as exigências metabólicas em oxigénio ultra. passam as quantidades fornecidas, a área de hipoxia relativa, que se limitava ao sector de justaposição de cada par de cones truncados, alarga-se tanto mais quanto maior for o desequilíbrio entre as exigências e o fornecimento local de oxigénio.

As células que rodeiam o sector venoso dos capilares, ao receberem pouco ou nenhum oxigénio, estão destinadas à destruição, a menos que se desenvolvam mecanismos de compensação adequados à reposição dos gradientes de oxigénio. É nesta perspectiva que intervêm as adaptações mediadas pela microcirculação e pela afinidade da hemoglobina para o oxigénio, sem dúvida os mecanismos de actuação mais rápidos e menos dispendiosos para o organismo.

### **Hipoxia e anoxia**

Hipoxia e anoxia designam situações de carência, respectivamente, parcial ou total do oxigénio intracelular. Em qualquer dos casos, a energia química celular deriva da metabolização anaeróbia dos hidratos de carbono. O glicogénio celular constitui a melhor fonte energética em anaerobiose, pela qual cada molécula de glicose origina três moléculas de ATP. A quantidade de ATP formado nestas condições é, em geral, insuficiente para as actividades endergónicas celulares.

As reservas corporais de oxigénio ascendem a, aproximadamente, 20 ml por quilograma de peso, na generalidade presentes no ar alveolar e hemoglobina. O organismo humano, em condições basais, necessita de cerca de 4 ml de oxigénio por quilograma em cada minuto. Deste modo, as actividades metabólicas aeróbicas continuam a ser asseguradas durante 2 a 4 minutos, após a eventual suspensão da ventilação pulmonar. Sendo insuficiente o fornecimento de oxigénio o metabolismo celular torna-se anaeróbio, isto é, a degradação de glicose termina na formação de lactato (Fig. 2).

O ATP gerado nas etapas glicolíticas permite que as actividades celulares sejam mantidas por mais um minuto, aproximadamente. Se a insuficiência de oxigenação persistir, sucedem-se alterações metabólicas com repercussão funcional e conducentes à destruição celular. O sistema nervoso é particularmente susceptível à hipoxia, sobretudo crónica, que se traduz em alterações electroencefalográficas, respiração do tipo Cheyne-Stokes, perturbações de concentração mental insónias e cefaleias.

O problema é um pouco diferente nos músculos estriados, aptos a esforços rápidos de alguns segundos mas pouco adaptados a actividades mais duradouras. A energia química utilizada durante a actividade muscular intensa

provém das moléculas de ATP já formadas, da fosfocreatina, da actividade glicolítica e fase aeróbia do metabolismo energético. A actividade respiratória é contudo, insuficiente para satisfazer as necessidades energéticas do exercício muscular intenso, pelo que prevalecem as restantes fontes de energia, sobretudo a das etapas glicolíticas. Imediatamente após cessar o exercício muscular máximo, assiste-se à normalização da situação metabólica: activação dos processos aeróbios e consumo elevado do oxigénio, superior ao do período de repouso.

No caso, de obstrução súbita da irrigação arterial a determinados órgãos, a situação torna-se muito mais grave; a quantidade de oxigénio fornecido é insuficiente para assegurar as actividades oxidativas locais além de 10/15 segundos. À hipoxia segue-se a necrose da zona não irrigada, se o vaso não for rapidamente desobstruído.

As consequências de hipoxia dependem, em parte, das causas que a originam (Quadro I).

#### QUADRO I CAUSAS PRINCIPAIS DE HIPOXIA

##### I – Alterações das trocas gasosas pulmonares

- a) *por causa extrínseca:*
  - redução da  $PO_2$  atmosférica;
  - hipoventilação (doenças neurovasculares);
- b) *por causa intrínseca (doenças pulmonares):*
  - hipoventilação por redução da capacidade pulmonar ou aumento da resistência das vias aéreas;
  - desequilíbrio da relação ventilação/perfusão;
  - redução da capacidade de difusão.

##### II – Alteração das condições de transporte de oxigénio

- desvio artério-venoso, sobretudo nas cardiopatias congénitas cianosantes;
- distribuição anormal do fluxo sanguíneo por causas locais ou centrais;
- anomalias da concentração ou funções da hemoglobina.

##### III – Alteração da utilização tecidual do oxigénio

- edema tecidual
- exigências teciduais, anomalias ou defeitos da utilização celular;
- inibição da cadeia respiratória



A hipoxia pode ser detectada antes de produzir efeitos extremos sobre os órgãos mais sensíveis, pela análise dos seguintes factores, entre outros menos relevantes:

- a) pressão do oxigénio do sangue venoso misturado;
- b) diferença artério-venosa do oxigénio;
- c) concentração do lactato plasmático.

A pressão de oxigénio no sangue venoso misturada ( $P\bar{V}O_2$ ) exprime o valor médio da  $PO_2$  no sangue venoso proveniente de tecidos com pressões individuais muito variáveis; em condições normais oscila por 40 mmHg. Valores inferiores expressam uma diminuição do fornecimento de oxigénio aos tecidos ou aumento do consumo tecidual. A hipoxia resultante poderá ser parcialmente compensada pela redistribuição do sangue dos sectores mais irrigados para os mais carenciados, embora a  $P\bar{V}O_2$  permaneça subnormal.

O significado atribuído à  $P\bar{V}O_2$  depende do estado da actividade em que se apresenta o indivíduo observado. Valores baixos de  $P\bar{V}O_2$  podem ser normais nos indivíduos saudáveis em exercício activo mas anormais se obtidos em repouso. As interferências a que o metabolismo é submetido (febre, inflamação, nutrição, acções hormonais), sobretudo em estados patológicos, também complicam a avaliação do consumo de oxigénio tecidual.

A diferença artério-venosa para o oxigénio indica em que medida o débito cardíaco se adapta às necessidades metabólicas. A diferença normal é de aproximadamente 5 vol %, o que equivale a uma extracção de 25% do oxigénio sanguíneo pelos tecidos de um indivíduo saudável. Em presença de hipoxia, a diferença artério-venosa de  $O_2$  depende não só do débito cardíaco mas ainda da afinidade da hemoglobina para o oxigénio.

A concentração excessiva do lactato plasmático, em geral expressa pela relação lactato/piruvato, não indica, por si, a existência de hipoxia tecidual de causas patológicas; valores elevados após o exercício muscular intenso são considerados fisiológicos, embora sejam patológicos quando obtidos em repouso.

O aumento do lactato é um índice pouco sensível de hipoxia; admite-se que seja um sinal presuntivo de hipoxia a níveis de  $PaO_2$  inferiores a 50 mmHg ou a concentrações de hemoglobina menores que 6 g por 100 ml de sangue, já que em determinadas anomalias do metabolismo celular, não relacionadas com a insuficiência de oxigénio, coexistem níveis elevados de lactato plasmático.

### Disoxia e mecanismo de protecção celular

O fornecimento adequado e utilização correcta do oxigénio molecular são condições fundamentais para o desenvolvimento equilibrado das actividades mitocondriais e outras funções celulares.

Cerca de 70 e 85% da utilização total do oxigénio intracelular ocorre na cadeia respiratória; os restantes 15 a 30% destinam-se a diversas reacções bioquímicas, em que o oxigénio é também um reagente obrigatório, como em determinadas etapas das biossínteses, biodegradação e destoxificação celular. Em qualquer dos casos, podem verificar-se anomalias com repercussões clínicas, conseqüentes a alterações da utilização tecidual do oxigénio.

A utilização do oxigénio pelos tecidos pode ser anormal, independentemente do conteúdo de oxigénio em circulação ou intracelular. Foi recentemente proposta a designação de disoxia para as situações de utilização anormal do oxigénio pelos tecidos. A disoxia poderá ser o resultado final de qualquer alteração incidente no transporte ou utilização celular de oxigénio.

Entre as causas potenciais da disoxia salientam-se as relacionadas com alterações da estrutura ou funções mitocondriais e as derivadas da exposição celular a concentrações elevadas de oxigénio.

As doenças mitocondriais associadas à disoxia distribuem-se em três grupos, definidos por:

- a) aumento do consumo de oxigénio mitocondrial (por exemplo, no hipertiroidismo);
- b) diminuição do consumo de oxigénio mitocondrial (por exemplo, no hipotiroidismo);
- c) estrutura mitocondrial anormal, com consumo de oxigénio desconhecido (por exemplo, em algumas neuromiopatias).

A disoxia por hiperoxia acompanha-se também de alterações várias, com realce para a intoxicação celular pelo oxigénio. Praticamente, todos os tecidos expostos a pressões elevadas de oxigénio podem ser lesados.

As alterações verificadas ao nível das reacções metabólicas conduzem a incapacidades funcionais, por vezes incompatíveis com a vida celular. O tecido pulmonar é, neste aspecto, particularmente susceptível, atendendo à exposição a que se encontra sujeito pelo oxigénio, mesmo em condições normais.

Um aspecto importante atende ao nível de  $PO_2$  capaz de lesar as células. Admite-se que todas as concentrações de oxigénio sejam potencialmente lesi-

vas, embora pareça provável que as alterações celulares ocorram sobretudo na presença de níveis de  $PO_2$  demasiado elevados.

O mecanismo das lesões celulares pelo oxigénio é ainda um assunto controverso. Entre as explicações apresentadas, a mais sugestiva considera que o excesso de oxigénio nos tecidos pode originar a formação de grande concentração de derivados muito reactivos de oxigénio, que, ao inactivarem componentes celulares importantes, interromperiam a actividade metabólica.

Os radicais livres de oxigénio (por exemplo,  $\cdot OH$ ,  $O_2^-$ ,  $^1O_2$ \*) são entidades químicas instáveis com elevado conteúdo energético, que actuam nos lípidos, proteínas e outros componentes celulares; podem ser formados por radiações ionizantes, redução de oxigénio por determinado grupo orgânico, oxidação enzimática ou aumento da pressão parcial de oxigénio.

A presença de enzimas intracelulares, genericamente designados por superóxido-dismutase, confere protecção específica contra os produtos de redução parcial de oxigénio. Esses enzimas convertem o anião superóxido ( $O_2^-$ ) em peróxido de hidrogénio e oxigénio molecular:



A presença nas células superóxido-dismutase, em concentrações elevadas e actividade intensa, sugere que os radicais superóxido são produzidos e removidos rapidamente. Não surpreende que, através da formação desses radicais livres, o oxigénio seja um tóxico lesivo das estruturas e funções celulares, se não for precocemente anulado pela superóxido-dismutase. É de admitir que o aumento da actividade daquele enzima diminua a toxicidade do oxigénio para as células do organismo humano.

(\*)  $\cdot OH$  - radical oxidrilo;  $O_2^-$  - anião superóxido;  $^1O_2$  - oxigénio singlete.

## BIBLIOGRAFIA

## Geral

- BURTON A.C. - «Physiology et Biophysique de la Circulation», Masson, etc Cie, Paris, 1974.
- GARBY L. MELDON J. - «The Respiratory Function of Blood», Plenum Med. Book Co, New York, 1977.
- LEHNINGER A.L. - «Bioenergetics», 2ª ed. W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, 1977.
- METZER D.E. - «Biochemistry. The Clinical Reaction of Living Cell», Acad. Press., New York, 1977.

## Especial

- ATKINSON D.E. - Adenine nucleotides as stoichiometric coupling agents in metabolism and as regulatory modifiers: the adenylate energy changes. In «Metabolic Pathways», vol. 5, 3.ª ed., D. M. Greenberg (ed.), Acad. Press, New York, pag. 1, 1971.
- BAKKER J.C., GORTMAKER G.C., VROLIJK A.C.M., OFFERIJUS F.F.J. - The influence of the position of the oxygen dissociation curve on oxygen--dependent function of the isolated perfused rat liver (I. II. III.). Pflugers Arch 362: 21, 45, 63, 1976.
- BENZI G., ARRIGONI E., DAGANI F., PASTORIS O., VILLA R.F., AGNOLI A. - Cerebral energy states during or after hipoxia and complete or incomplected ischemia. J. Appl. Pysiol. 45: 312, 1978.
- CAIN S.M. - Oxygen delivery and uptake in dogs during anaemic and hipoxic hipoxia. J. Appl. Physiol. 42: 228, 1977.
- CALDWELL P.R.B., ENSON V., FERRER M.I., HARVEV R.M. - Oxygen transport and oxygen consumption in shock. Bull. Eur. Physiopath. Resp. 15: 715, 1979.
- CHANCE B. - Cellular oxygen requirements. Fed. Proc. 16: 671, 1957.
- CRONE C. - The autoregulation of microcirculation. In. "Diabetic Microangiopathy.", J. Ditzel e J. E. Poulsen (eds), A. Lingren & Soner, A. B., Molndal 1975, pag. 15.
- DULING B.R., PITTMAN R.N. - Oxygen tension: dependent or independent variable in local control of blood flow? Fed. Proc. 34: 2012, 1975.
- FLENLEY D.C. - Clinical hipoxia: causes, consequences and correction, Lancet 1: 542, 1978.
- FRIDOVICH J. - The biology of oxygen radicals. Science 201: 875, 1978.
- GUY C.R., ELIOT R.S. - Kinetics versus equilibrium in oxygen transport. Adv. Cardiol. 9: 68, 1975.
- HALPERIN M.L. - Lactic acidosis and ketoacidosis: biochemical and clinical implications. C. M. A. Journal 116: 1034, 1977.
- HINCKLE P.C., McCARTHY R.E. - How cells make ATP. Sci. Amer. 238: 104, 1978.
- JENNISCHE E., ENGER E., MEDECJARD A., APPELGREN L., HALJAMAE H. - Correlation between tissue pH, cellular trans-membrane potentials and cellular energy metabolism during shock and during ischmia. Circ. Shock 5: 251, 1978.
- JOHNSON P.C., HENRICH H.A. - Metabolic and myogenic factors in local regulation of the microcirculation. Fed. Proc. 34: 2020, 1975.

- JONES D.P., MASON H.S. - Gradients of O<sub>2</sub> concentration in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 253: 4974, 1978.
- JONES M.D.Jr., SHELDON R.E., PEETERS L.L., MESCHIC G., BATTAGLIA F.C., MAKOWSKI E.L. - Fetal cerebral oxygen consumption at different levels of oxygenation. *J. Appl. Physiol.* 43: 1080, 1977.
- KREBS H.A. - The Pasteur effect and the relation between respiration and fermentation. *Essays Biochem.* 8: 2, 1972.
- LIU J., SIMON L.M., PHILLIPS J.R., ROBIN E.D. - Superoxide dismutase (SOD) activity in hypoxia mammalian system. *J. Appl. Physiol.* 42: 107, 1977.
- MAHLER M. - Diffusion and consumption of oxygen in the resting frog sartorius muscle. *J. Gen. Physiol.* 71: 533, 1978.
- MARTIN J.L., DUVELLEROY M., TEISSEIRE B., DURUBLE M. - Effect of an increase in HbO<sub>2</sub> affinity on the calculated capillary recruitment of an isolated rat heart. *Pflugers Arch.* 382: 57, 1979.
- Mc CORD J.H., FRIDOVICH I. - The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann. Int. Med.* 89: 122, 1978.
- NAGEL R.C., BOOKCHIN R.M. - Human hemoglobin mutants with abnormal oxygen binding. *Sem. Hematol.* 11: 385, 1974.
- ROBIN E.D. - Dysoxia. Abnormal tissue oxygen utilization. *Arch. Int. Med.* 137: 905, 1977.
- SALATHÉ E.P., BEAUDET P.R. - The anoxic curve for oxygen transport to tissue during hypoxia. *Microcir. Res.* 15: 317, 1978.
- SALHANY J.M., MATHERS D.H., ELIOT R.S. - Molecular basis for oxygen transport. *Arch. Cardiol.* 9: 53, 1973.
- SIES H. - Oxygen gradients during hypoxic steady states in liver. *Hoppe Seyler's Physiol. Chem.* 358: 1021, 1977.
- STEVENS K.M. - Anoxemia as the cause of death in shock. *Med. Hypoth.* 5: 699, 1979.
- WEISS H.R., LEVY P.J., KLEINERT H.D., MURTHY V.S. - Alterations in brain and muscle oxygenation during hypovolemia and replacement with plasma substitutes in rats. *Circ. Shock.* 5: 115, 1978.
- WILSON D.F., ERECINSKA M., DROWN C., SILVER I. - Effect of oxygen tension on cellular energetics. *Amer. J. Physiol.* 233: 135, 1977.
- WILSON D.F., ERECINSKA M., DROWN C., SILVER I.A. - The oxygen dependence of cellular energy metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 195: 485, 1979.