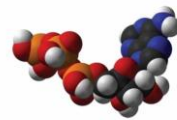


Difusão, Ventilação e Transferência de O₂

1. Produção aeróbia de ATP: fatores que determinam a difusão e o fluxo de O₂ através dos compartimentos corpóreos
2. Padrões de acoplamento ventilação-perfusão nas superfícies respiratórias e eficácia da difusão de O₂
3. Mecânica da ventilação pulmonar

Silvia Cristina R. de Souza
Laboratório de Metabolismo Energético e Sazonalidade

Homeostase Energética Síntese de ATP



Como os animais respondem às variações da demanda de energia?

A todo instante, a via metabólica *preferencial* de síntese de ATP nas células é o resultado de características da espécie, de características do indivíduo e de ajustes regulatórios agudos em resposta à demanda (homeostase).

1. Herança filogenética
2. Plasticidade fenotípica no ciclo de vida
3. Ajustes regulatórios agudos

ambiente → genótipo → fenótipo → regulação

Qual via ? Qual substrato ?

- Atividades de alta intensidade e curta duração (10 s - 2 min)

SEM O₂ - vias anaeróbias

- 1 mol ATP/mol PCr
- 2 moles ATP/mol glicose

- Atividades de baixa intensidade e longa duração (> 2 min)

COM O₂ - vias aeróbias

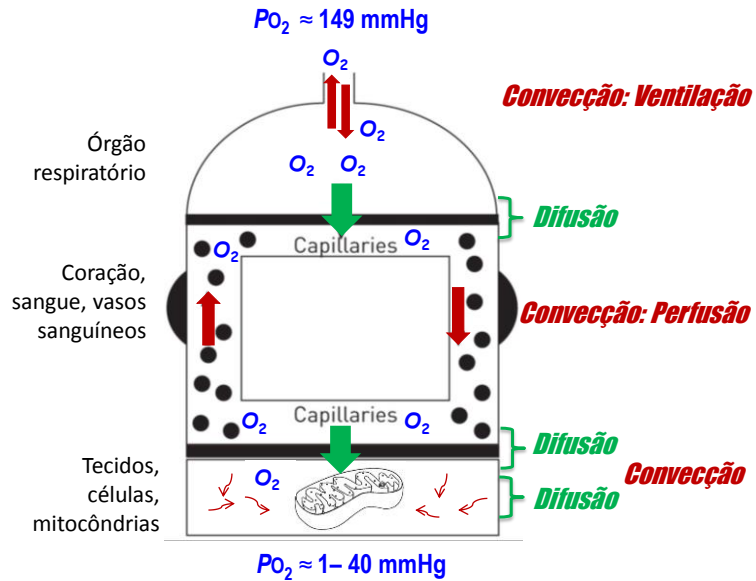
- 30 moles ATP/mol glicose
- 129 moles ATP/mol palmitato



Quais são os fatores que determinam o fluxo de O₂ e a taxa do metabolismo aeróbio?

- **Concentração de O₂ no meio externo**
- **Ventilação**
Determina a velocidade de convecção do meio (fluxo de ar / água) na superfície de trocas gasosas e o gradiente de concentração para difusão
- **Difusão de O₂**
Determina a transferência através de superfícies ou 'barreiras biológicas': órgão respiratório → sangue → células → mitocôndrias
- **Perfusão e Transporte de O₂**
Determinam a velocidade de convecção do sangue (fluxo sanguíneo) e a capacidade de transporte de O₂ até a região de capilares nos tecidos
- **Metabolismo de O₂**
Componentes celulares determinam a velocidade de consumo de O₂ e de produção aeróbia de ATP

Transferência de Oxigênio



Adaptado de Wagner, Eur Respir J (2015)



Ambiente aquático

- Densidade e viscosidade elevadas em relação ao ar
- Solubilidade (mol/L) e difusibilidade ($\text{cm}^2/\text{atm}\cdot\text{min}$) do O_2 mais baixas e do CO_2 mais altas em comparação ao ar
- Ventilação tem alto custo metabólico, 5 a 10% da TM de repouso:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Ar: } 25 \text{ mL (25 mg)} = 1 \text{ mL}O_2 \\ \text{H}_2\text{O: } 1.000 \text{ mL (1 Kg)} = 1 \text{ mL}O_2 \end{array} \right.$$

$\dot{V}O_2$ máximo e de repouso em geral reduzidos

Ambiente aéreo

- Densidade e viscosidade muito reduzidas em relação à água
- Difusão de O₂ (cm²/min) é ~10.000 maior do que na água (mesma pressão e temperatura)
- Custo metabólico da ventilação é variável, mas em geral é menor do que na água

$\dot{V}O_2$ máximo e de repouso em geral maiores

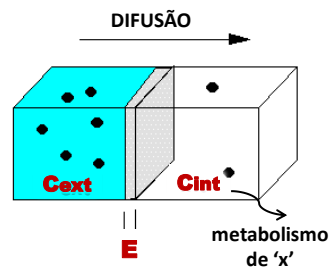


Composição do ar atmosférico 'seco'

	%
Oxigênio	20,95
Dióxido de carbono	0,03
Nitrogênio	78,09
Argônio	0,93
Total	100,00

correntes de convecção promovem mistura do ar até uma altitude de ~100 km (mesma %)

Taxa de Difusão de O₂



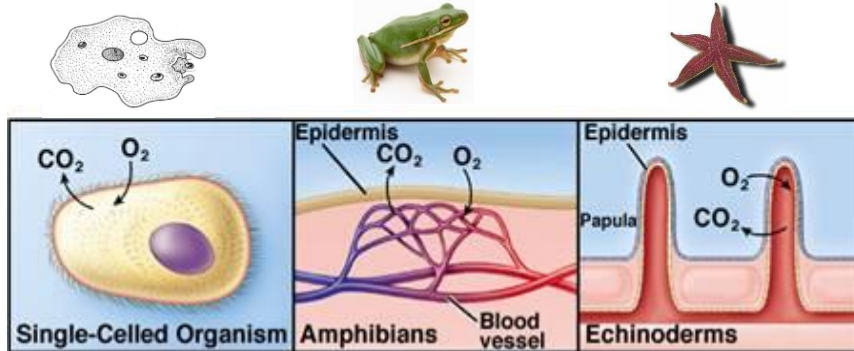
Equação de Fick aplicada aos gases:

$$\dot{M}_x = \frac{[D_x \cdot A (C_{ext} - C_{int})]}{E}$$

- \dot{M}_x = fluxo ou taxa de difusão do gás 'x'
- D_x = coeficiente de difusão (constante para cada gás e meio respiratório), incorpora a permeabilidade da membrana e a solubilidade do gás na membrana
- A = área de superfície
- E = espessura da barreira ou distância de difusão
- $(C_{ext} - C_{int})$ = gradiente de concentração através da barreira de difusão

Órgãos respiratórios

A epiderme é amplamente utilizada como superfície de trocas gasosas em organismos unicelulares e multicelulares

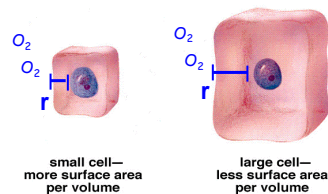


Organismos unicelulares: *menor é melhor!*

$$F_{O_2} = \frac{r^2 * \dot{V}O_2}{6 * K}$$

Newton Harvey (1928)

- F_{O_2} = concentração de O_2 no meio
- r = raio (distância de difusão)
- $\dot{V}O_2$ = taxa de consumo de O_2
- K = constante de difusão

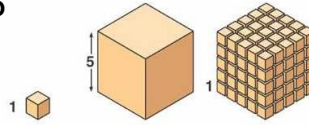


Quanto maior a célula, **menor o raio ou distância de difusão**

A eficácia da respiração cutânea diminui com o tamanho da célula. Para um $\dot{V}O_2$ constante, a concentração ou fração de O_2 no meio externo necessária para suprir a demanda metabólica de uma célula **aumenta com o quadrado do raio**

E nos organismos multicelulares?

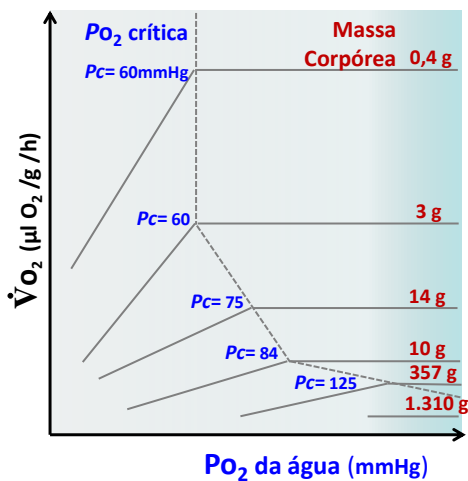
Idem! A eficácia da respiração cutânea diminui com o aumento da massa corpórea



		AS (m ²)	V (m ³)	AS : V
Bactéria	1μm	6 x 10 ⁻¹²	10 ⁻¹⁸	6.000.000 : 1
Ameba	100μm	6 x 10 ⁻⁸	10 ⁻¹²	60.000 : 1
Mosca	1cm	6 x 10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	600 : 1
Cão	1m	6 x 10 ⁰	10 ⁰	6 : 1
Baleia	100m	6 x 10 ⁴	10 ⁶	0,06 : 1

- À medida que o organismo aumenta de tamanho, a sua área de superfície total aumenta ao quadrado e o volume total aumenta ao cubo, ou seja, a **razão AS/V diminui**

- **Consequência:** a proporção entre a área de superfície para captação de O₂ e o volume de tecidos que consomem O₂ diminui.



Influência da massa corpórea na relação entre o consumo de O₂ e a PO₂ da água em salamandras submersas, sem acesso ao ar atmosférico:

- O $\dot{V}O_2$ é independente da PO₂ aquática até um valor crítico – P_c , a partir do qual o $\dot{V}O_2$ diminui linearmente em função da redução da PO₂ da água.
- P_c diminui com o aumento de massa corpórea e as salamandras >1kg não são capazes de obter O₂ suficiente para o seu metabolismo de repouso.

As salamandras *Siren lacertina* utilizam pulmões, brânquias externas reduzidas e a pele como órgãos de trocas gasosas



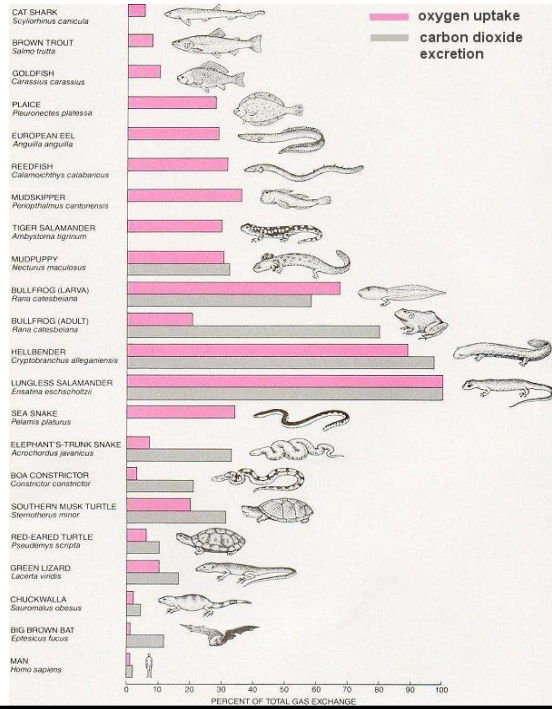
Respiração cutânea nos vertebrados

-> alta limitação à difusão de O₂



Ambystoma maculatum

O uso da epiderme como órgão de trocas gasosas é comum nos vertebrados. Anfíbios da família Pletodontidae, Caeciliidae e Bufonidae, que não possuem pulmões, realizam 100% das trocas gasosas através da superfície cutânea.

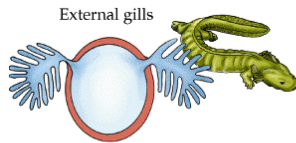


Órgãos respiratórios

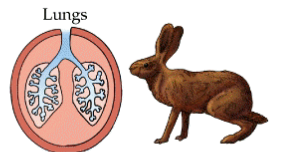
A evaginação ou invaginação de epitélios de origem ectodérmica ou endodérmica, dão origem a superfícies especializadas na função de trocas gasosas

- ↑ AS, ↓ E da superfície respiratória
- sistemas de convecção (ventilação, perfusão)

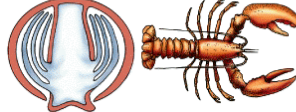
Brânquias



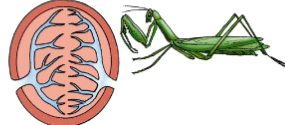
Pulmão e traquéia



Internal gills

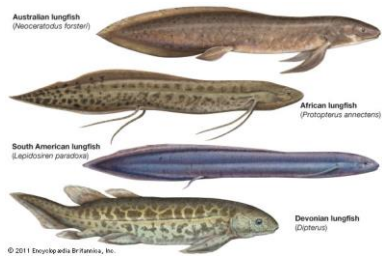


Tracheae

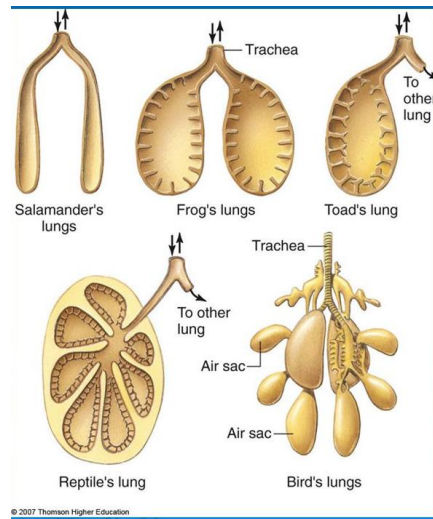


© 2001 Sinauer Associates, Inc.

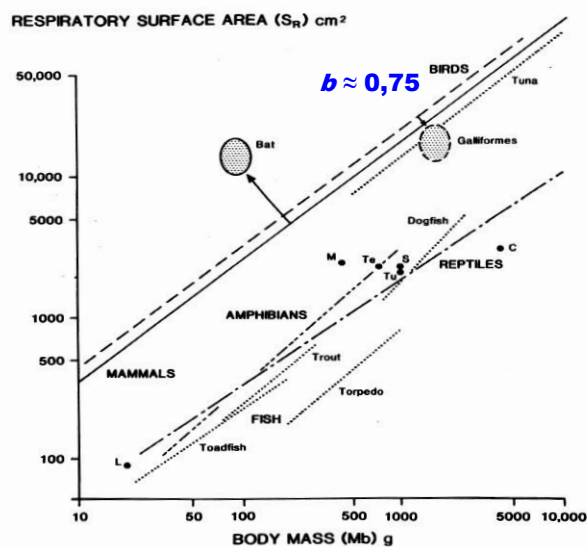
Respiração aérea: pulmão de vertebrados



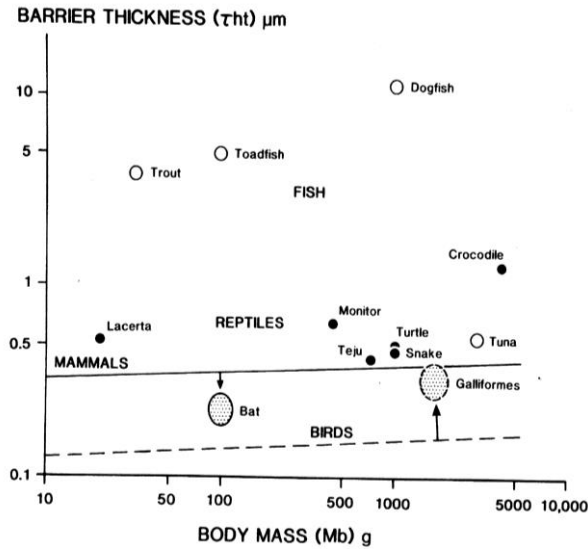
Os pulmões de peixes dipnóicos são homólogos aos pulmões dos vertebrados tetrápodes, uma vez que originam-se a partir da superfície ventral do trato digestório durante o desenvolvimento embrionário. Quanto maior o grau de compartimentalização, maior a área de superfície para difusão.



Relação entre a área de superfície total da membrana respiratória e a massa corpórea em vertebrados



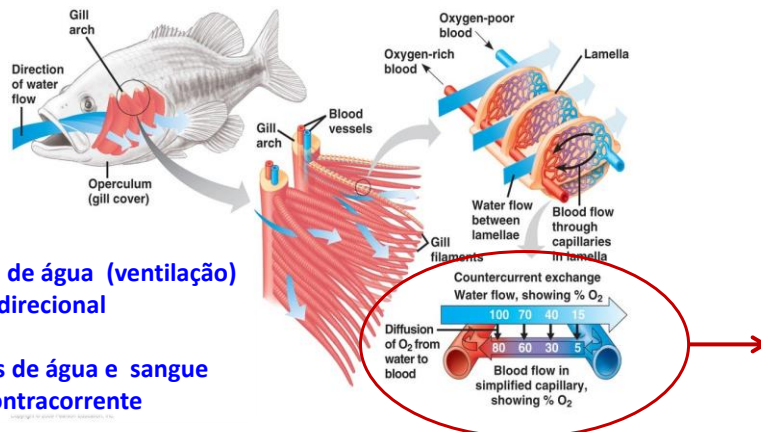
Relação entre a espessura da membrana respiratória nas brânquias e pulmões e a massa corpórea em vertebrados



Padrão de ventilação e arranjo dos fluxos de água e de sangue

-> a eficácia de difusão também depende do **gradiente de concentração**

Brânquia de peixes

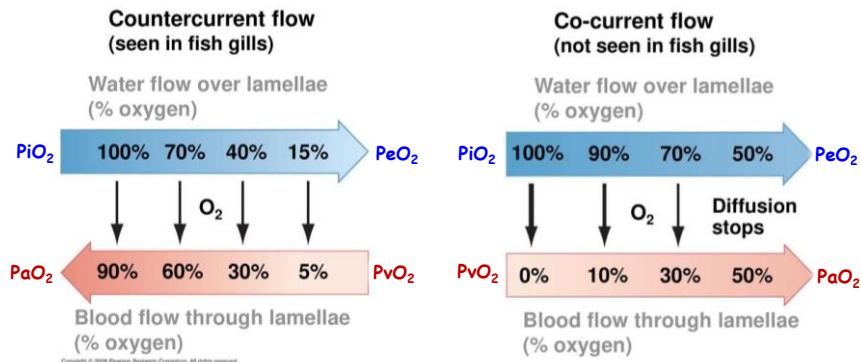


- Fluxo de água (ventilação) é unidirecional
- Fluxos de água e sangue em contracorrente

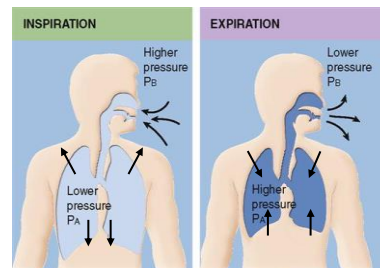
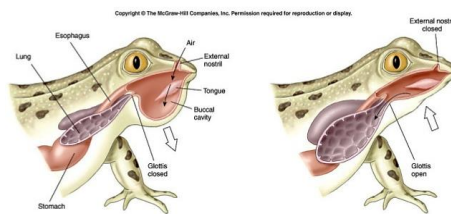
Nas brânquias, o arranjo dos fluxos segue o modelo em contracorrente

A P_{O_2} da água e do sangue não entram em equilíbrio e o gradiente é favorável em toda a superfície de trocas

$$P_{iO_2} > P_{aO_2} > P_{eO_2} > P_{vO_2}$$

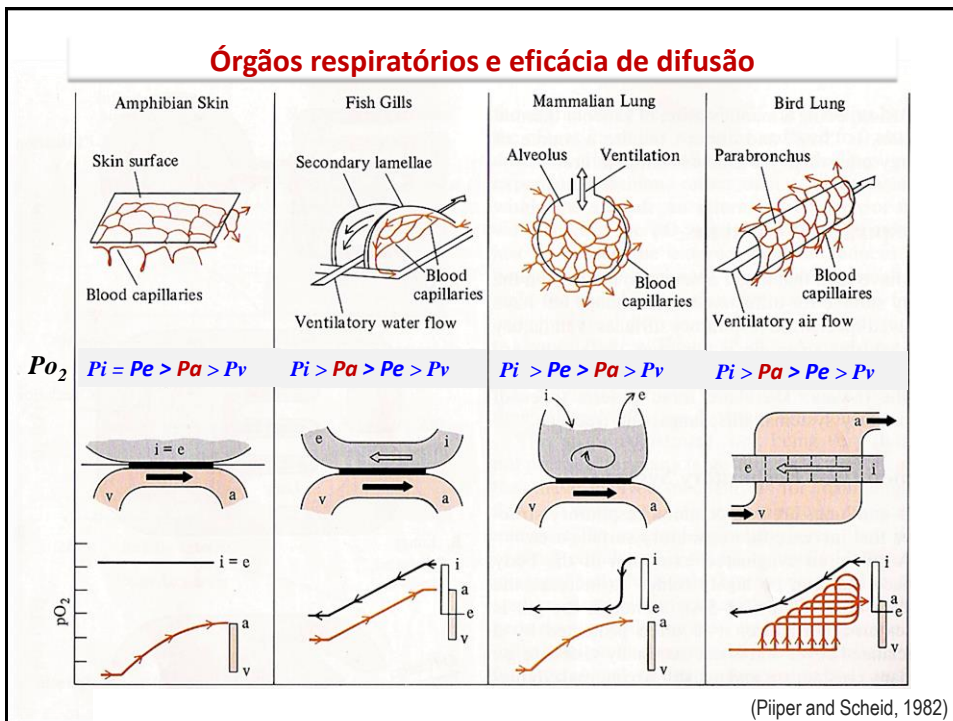
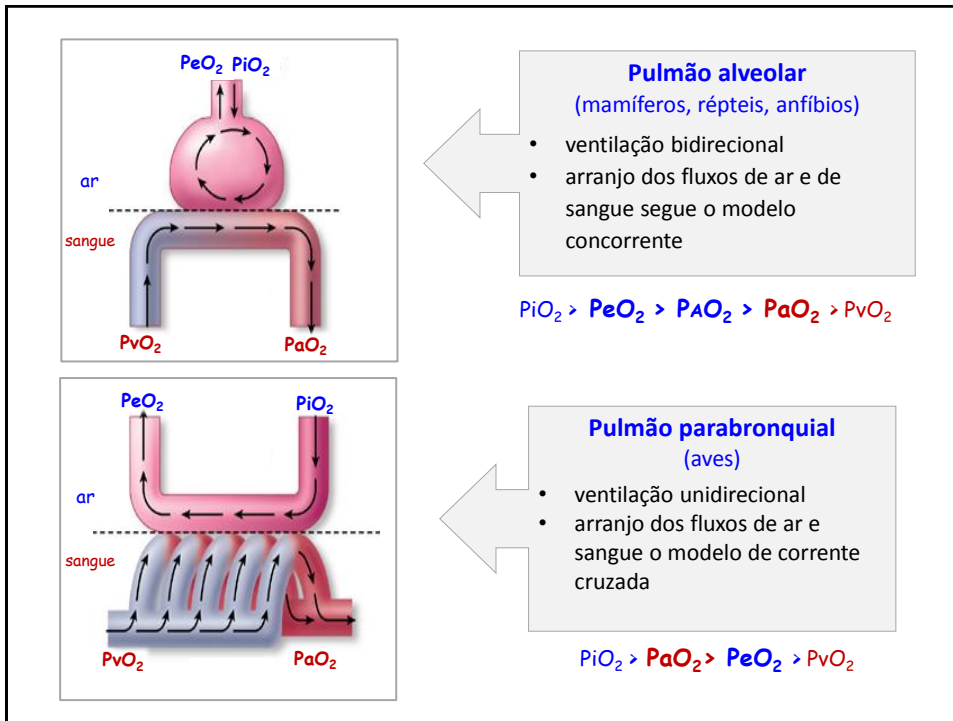


Pulmão de vertebrados



- Na ventilação de peixes dipnóicos, anfíbios e alguns répteis, o ar é pressurizado (*pressão positiva*)
- Na ventilação de répteis e mamíferos, o ar é aspirado para o interior dos pulmões (*pressão negativa*)
- No pulmão de vertebrados em geral, o fluxo de ar é bidirecional e o ar inalado sofre mistura com o ar que ocupa o espaço morto anatômico das vias aéreas

↓ PO_2 na região alveolar, logo, ↓ o gradiente de difusão



Mecânica da Ventilação Pulmonar

vias aéreas e ventilação no pulmão de mamíferos



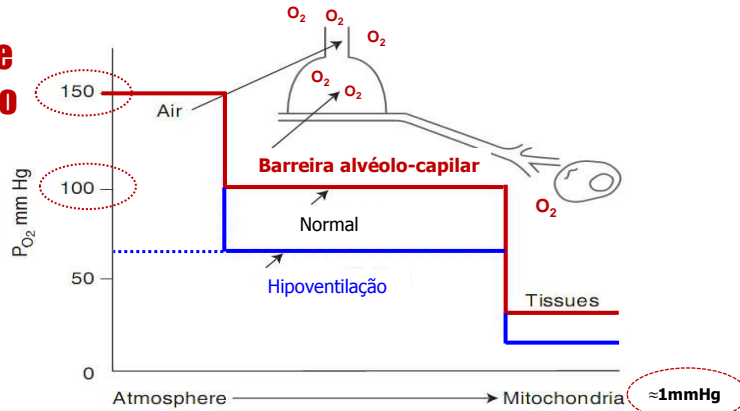
Quais são os fatores que determinam a ventilação pulmonar?

1. Elasticidade do tecido
 2. Tensão superficial alveolar
- } Complacência
3. Trabalho da musculatura torácica e musculatura abdominal

- ✓ alteração do volume torácico e pulmonar
- ✓ alteração da pressão interna



Gradiente de difusão

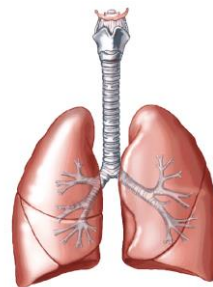


A ventilação alveolar é essencial para um gradiente adequado à difusão dos gases na barreira alvéolo-capilar

(mmHg)	Ar Seco	Gás Alveolar	Sangue Venoso	Sangue Arterial
PO ₂	159	100	40	95
PCO ₂	0,2	40	46	40
PH ₂ O	0	47	47	47
PN ₂	600	573	573	573
Total	760	760	706	755

Vias aéreas pulmonares

	Name of branches	Number of tubes in branch
Zona de Condutão	Traquéia	1
	Brônquios	2
		4
		8
	Bronquíolos	16
Zona Respiratória	Bronquíolos terminais	32
		6×10^4
	Bronquíolos respiratórios	5×10^5
	Ductos alveolares	
	Sacos alveolares	8×10^6



- A traquéia se ramifica inúmeras vezes por dicotomia, originando brônquios e bronquíolos, até bronquíolos terminais:

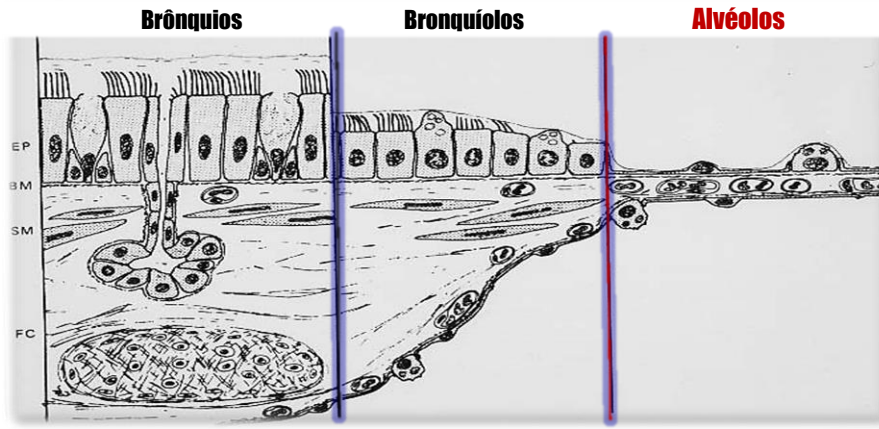
Zona de condutão
(*espaço morto anatômico*)

- Os bronquíolos respiratórios possuem expansões alveolares na sua parede e se ramificam dando origem aos sacos alveolares:

Zona respiratória

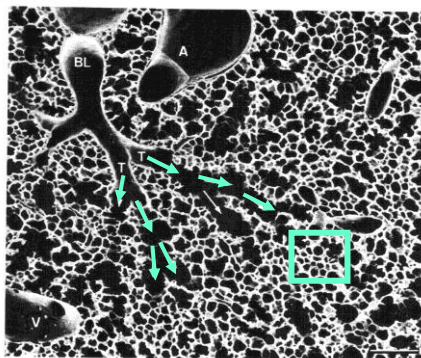
No pulmão humano há ≈ 23 gerações de ramificação e no do rato ≈13.

Zona Respiratória

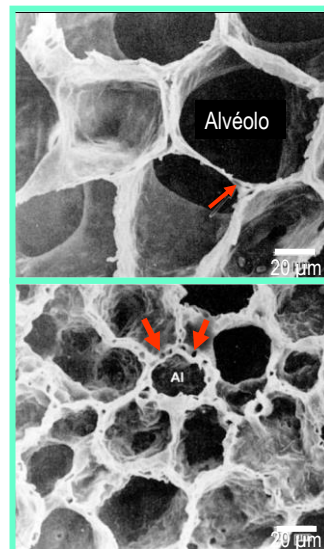


	Brônquios	Bronquíolos terminais	Alvéolos
No. gerações	1-2	17-18	23
Diâmetro	3-5 mm	0,5-1 mm	< 250 µm

Zona Respiratória

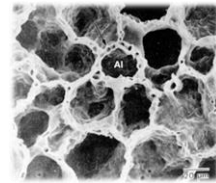


Acima, imagem em microscópio de varredura mostrando a ramificação de pequenos bronquíolos periféricos (BL) em bronquíolos terminais (T), bronquíolos respiratórios e ductos alveolares que originam cerca de 500 milhões de alvéolos no pulmão humano adulto. A= artéria pulmonar; V= veia. Ao lado, pequenos capilares sanguíneos nos septos alveolares.



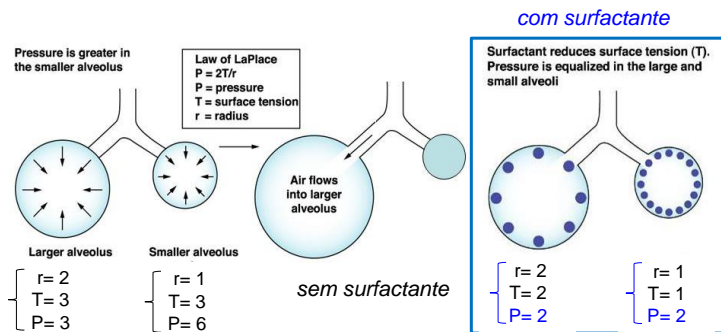
O que bolhas têm a ver com pulmões?

-> **tensão superficial alveolar**



Lei de Laplace (séc XIX): $P = \frac{2T}{r}$

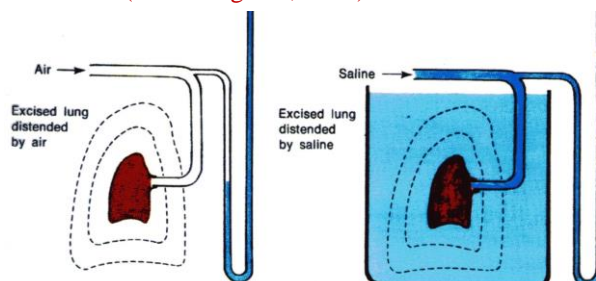
- A pressão (P) no interior de uma estrutura esférica é diretamente proporcional à **tensão (T)** na parede e inversamente proporcional ao raio (r) da esfera.
- Na parede dos alvéolos há uma **tensão superficial na interface ar-fluido** e quanto menor o raio do alvéolo, maior será a P interna que pode levar ao colapso da estrutura.
- **Uma substância surfactante diminui T e equaliza a pressão nos alvéolos.**



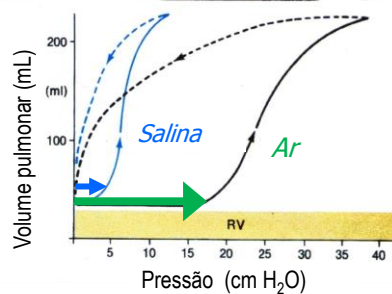
Primeira evidência sobre a existência de tensão superficial alveolar (von Neergaard, 1929)

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Complacência pulmonar é a variação do volume pulmonar em função da variação da pressão interna pela ventilação



- Há uma força de retração que se opõe ao aumento de volume pulmonar. Porém, **pulmões ventilados com salina** exibem maior complacência do que **pulmões ventilados com ar**.
- A força de retração é maior nos pulmões com ar devido à **interface ar-líquido** e à **tensão superficial alveolar**.

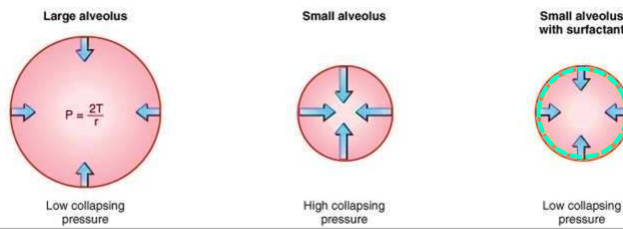




Surfactante pulmonar

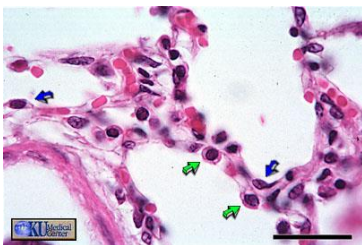


Bebês prematuros nascem com escassez de células epiteliais tipo II e baixa produção de surfactante, podendo levar à morte por insuficiência respiratória. Assim, necessitam de equipamentos de ventilação assistida e do emprego de surfactantes comerciais.



Quanto menor o raio do alvéolo, maior a tensão superficial ar-líquido e maior a pressão interna que tende a colapsar a estrutura. O surfactante diminui a tensão nos alvéolos de menor raio, diminuindo o trabalho para insuflar os pulmões a cada inspiração.

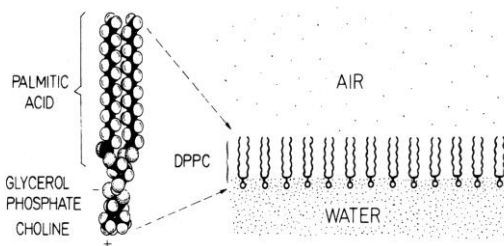
Surrrr factante pulmonar



Região alveolar em microscópio de luz.

Um surfactante é produzido pelas **células epiteliais tipo II ou pneumócitos II** e é secretado e adicionado ao fluido secretado na superfície alveolar. Funções:

- redução da tensão superficial alveolar
- aumento da complacência pulmonar
- redução do trabalho da ventilação

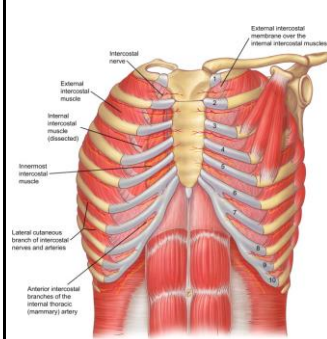


Di-palmitoil-fosfatidilcolina (DPPC)
Os surfactantes pulmonares são glicero-fosfolípeos, cujo grupo polar toma a molécula hidrofílica em uma extremidade e permite que a substância se espalhe e forme uma fina camada na superfície do fluido que recobre a superfície externa dos alvéolos.

Ventilação pulmonar



1. Elasticidade do tecido
 2. Tensão superficial alveolar
- Complacência (ou expansibilidade)

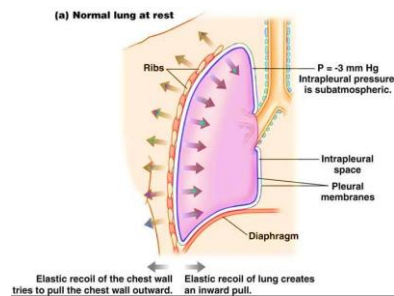
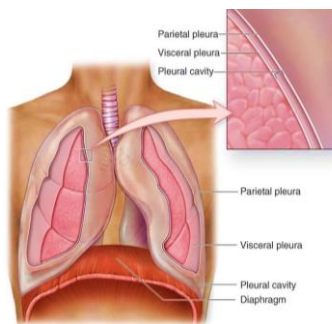


3. Trabalho da musculatura torácica e abdominal

- alteração do volume torácico e pulmonar
- alteração da pressão interna



De que maneira o trabalho da musculatura resulta em expansão e retração pulmonar?

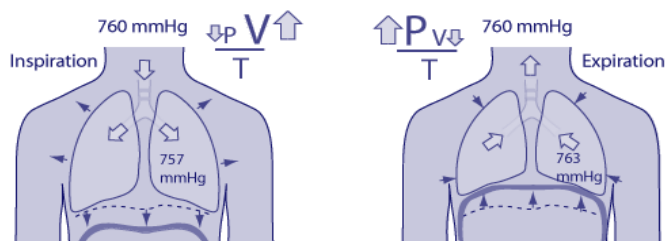


Os pulmões e a parede da cavidade torácica são interligados por meio das pleuras e as alterações de volume torácico causam alteração do volume pulmonar

- Os pulmões são revestidos por um folheto membranoso duplo, a pleura. A pleura parietal está aderida à parede do tórax e a pleura visceral ao pulmão, formando uma cavidade entre os folhetos que é preenchida com o líquido pleural.
- A pressão no interior da cavidade é subatmosférica, mesmo no repouso, devido à retração elástica da parede do tórax e à TS que tracionam as pleuras em direções opostas.

Ventilação de repouso

Lei de Boyle: $PV = P'V'$ (T° constante)



Inspiração: *ativa*

A contração do diafragma traciona a pleura parietal e causa uma queda de pressão na cavidade pleural suficiente para vencer as forças de retração

↑ volume pulmonar ↓ pressão interna e fluxo de ar para o interior

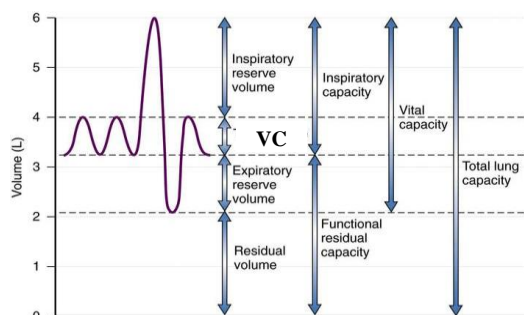
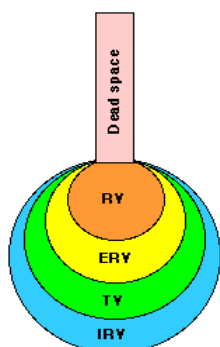
Expiração: *passiva*

O relaxamento do diafragma e as forças de retração (retorno elástico e TS) causam ↓ do volume pulmonar, ↑ pressão interna e fluxo de ar para o exterior.

No final da expiração, as forças de retração são contrapostas pelo relaxamento do tórax e as vias aéreas ficam preenchidas com ar.

Volumes e Capacidades Pulmonares

- A quantidade de ar que preenche os pulmões está compreendida entre um volume mínimo residual (VR) e um volume máximo ou capacidade pulmonar total (CPT)
- No repouso, a **frequência respiratória (FR)** é ≈ 12 ciclos. min^{-1} e o **volume de ar corrente (VC)** é $\approx 0,5$ L. **Cerca de 30% deste volume fica retido na porção condutora ou espaço morto anatómico não atinge os alvéolos, ou seja, apenas 0,35 L do ar fresco inalado chegam aos alvéolos.**



Qual é o efeito do padrão de ventilação sobre a **ventilação alveolar**?

	VC (mL)	FR (ciclos.min ⁻¹)	\dot{V}_{total} (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}_{alveolar}$ (mL.min ⁻¹)
Respiração superficial	150	40	6.000	≈ 0
Respiração normal	500	12	6.000	4.200
Respiração profunda	1.000	6	6.000	5.100



$$\dot{V}_{total} = VC \times FR$$

$$\dot{V}_{alveolar} = (VC - V_{EMA}) \times FR, \text{ onde } V_{EMA} = 150\text{mL}$$