

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Data de aceite: 01/08/2024

Raphael Angeli de Barros Cardoso

Julyana Alcantara Silva de Araújo

Pedro Paulo Borba Queiroz

Nathalia Cavalcante Rocha

Luiz Mário Ladeira Resende Araújo

Antônio César Costa Araújo

Ana Carolina Guimarães Rezende

João Pedro Marcelino Bueno Câmara
Nogueira

Maria Fernanda Jacobino de Souza

Ana Beatriz Rezende Ribeiro

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

DIVISÃO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Esse sistema é dividido em *vias aéreas*, sendo elas:

- **Via aérea superior:** Cavidade nasal, faringe e laringe
- **Via aérea inferior:** Traqueia, brônquios e pulmões

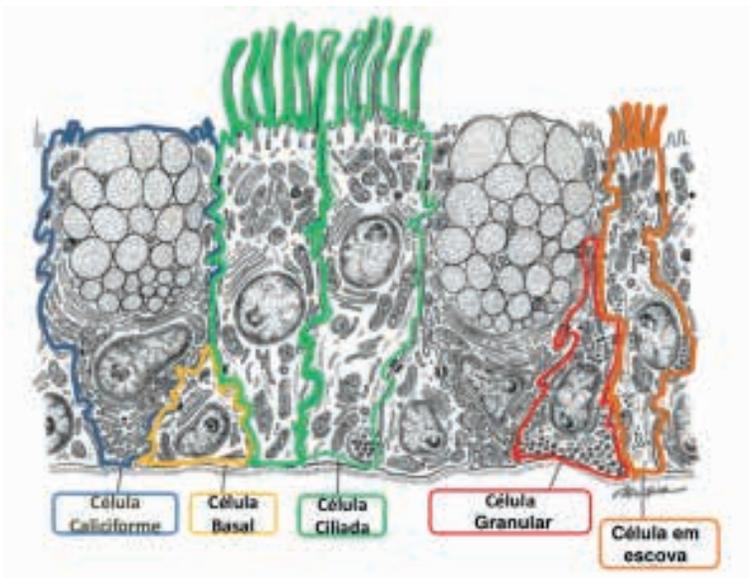
Cavidades nasais

As cavidades, ou fossas, nasais são um par de câmaras constituídas por ossos e cartilagens e separadas pelo septo nasal. Elas são divididas em 3 regiões:

- **Vestíbulo:** Região que comunica-se com o meio externo, o vestíbulo do nariz é revestido por um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. Há também a presença de vibrissas, as quais são responsáveis por **reter materiais particulados**, a fim de que estes não adentrem a cavidade, e de glândulas sebáceas, cujas secreções auxiliam nesse processo de filtragem.

- **Área respiratória:** Maior parte das cavidades nasais, a porção respiratória é revestida pelo epitélio cilíndrico pseudoestratificado ciliado. Há também diversos tipos de células presentes, como as células caliciformes (responsáveis por produzir e secretar muco), células ciliadas, células em escova, células de Kulchitsky e células basais. Esse tecido é sustentado por uma lâmina própria, aderida ao perióstio e ao pericôndrio, constituída por tecido conjuntivo e glândulas seromucosas, que complementam a ação das células caliciformes. Ademais, há um plexo venoso presente e, assim, o sangue que flui na região permite que haja o aquecimento do ar. Desse modo, a mucosa dessa porção cumpre as funções de aquecer, umedecer e filtrar o ar que foi inspirado. (Fig. 1)

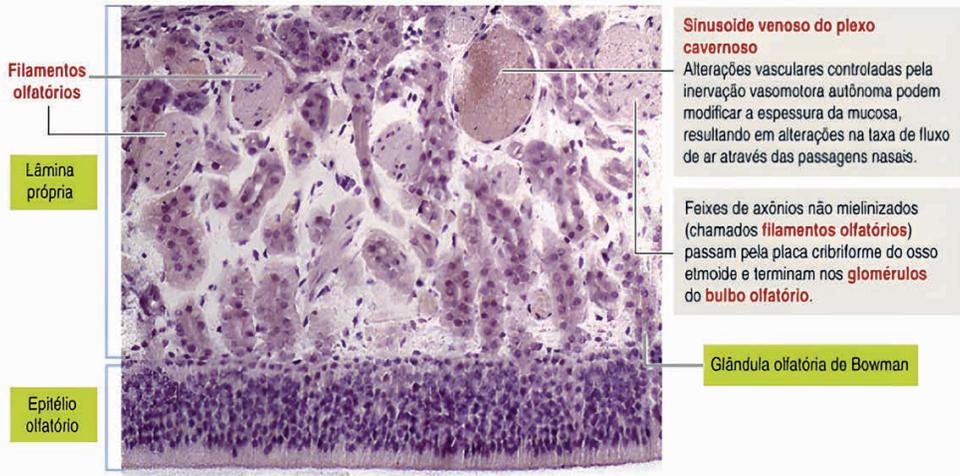
Figura 1: Células do epitélio respiratório



Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Respiratório, 2024

- **Área olfatória:** Localizada na região superior das cavidades nasais, a região olfatória é revestida por mucosa olfatória especializada. Essa mucosa é constituída pelo epitélio olfatório (pseudoestratificado), que apresenta células receptoras olfatórias, células de sustentação, células basais e células em escova, além de glândulas olfativas associadas, ou glândulas de Bowman. (Fig. 2)

Figura 2: Mucosa olfatória



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

→ **Limites da cavidade nasal**

- **Superior:** frontonasal, lâmina cribiforme do osso etmoide, face anterior do osso esfenóide
- **Inferior:** processo palatino da maxila, lâmina horizontal do processo palatino
- **Lateral:** conchas nasais (superior média e inferior), lâmina perpendicular do osso palatino, maxila (anteroinferiormente)

Lembrando que temos duas cavidades nasais, que são divididas pelo septo nasal, isto é, um estrutura formada por cartilagem e osso (vômer e lâmina perpendicular do etmóide).

Figura 3: Ossos da cavidade nasal

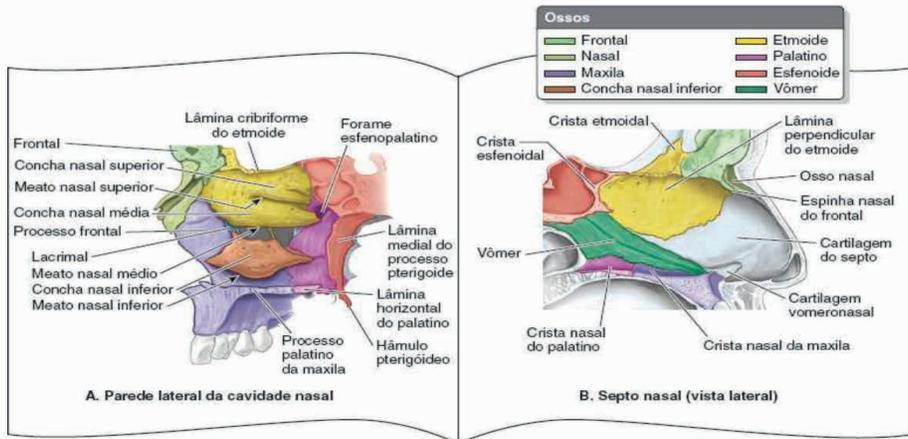


Figura 8.102 Paredes lateral e medial (septal) do lado direito da cavidade nasal. As paredes são separadas e mostradas como páginas adjacentes de um livro. A vista medial mostra a parede lateral direita da cavidade nasal, e a vista lateral mostra o septo nasal. O septo nasal tem uma parte rígida (óssea) profunda (posterior), onde é protegido, e uma parte mole ou móvel superficial (anterior), em especial na parte externa do nariz, mais vulnerável.

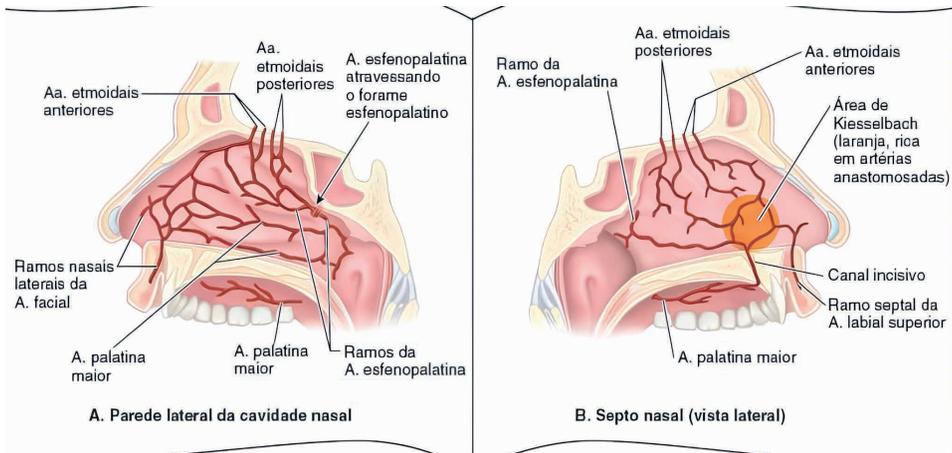
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

→ **Neurovasculatura do nariz**

Irrigação arterial

O suprimento sanguíneo nasal advém de ramos das artérias oftálmica (*A. etmoidal anterior* e *A. etmoidal posterior*), maxilar (*A. esfenopalatina* e *A. palatina maior*) e facial (*ramo septal da A. labial superior*).

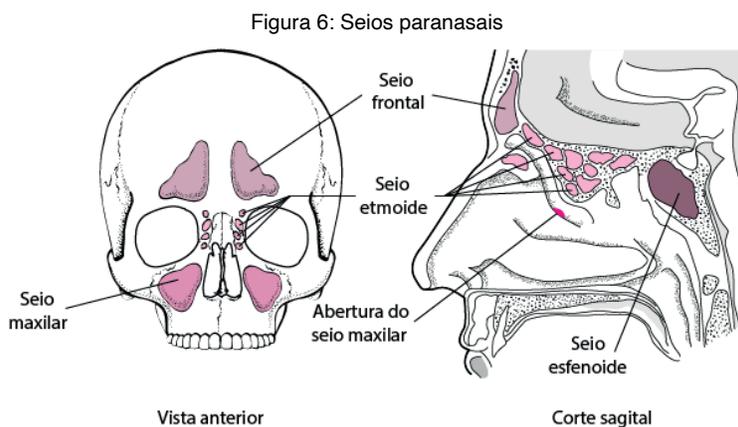
Figura 4: Irrigação arterial



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

SEIOS PARANASAIS

Os seios paranasais (Fig. 6), localizados nos ossos das paredes da cavidade nasal, são cavidades preenchidas por ar e revestidas por epitélio respiratório, pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Esses seios são nomeados conforme os ossos nos quais se encontram, sendo eles: Seios maxilares, frontais, etmoidais e esfenoidais. Ademais, eles comunicam-se com as cavidades nasais por meio de aberturas presentes na mucosa.



Fonte: MSD MANUALS. 2024

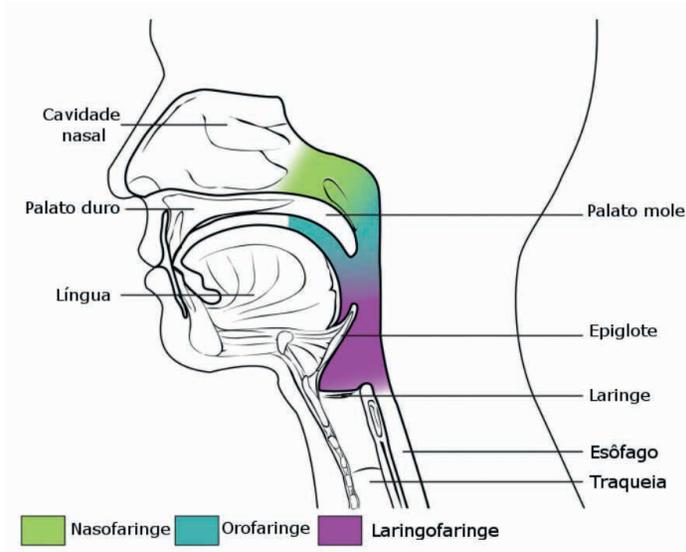
FARINGE

A faringe (Fig. 7) é uma estrutura responsável pela comunicação entre as cavidades nasais e oral à laringe e ao esôfago. Desse modo, ela é dividida em nasofaringe (parte nasal da estrutura) e orofaringe (parte oral).

A nasofaringe é a parte posterior das cavidades nasais e é revestida por um epitélio pseudoestratificado cilíndrico. Já no nível do palato mole, a nasofaringe torna-se orofaringe, que é revestida por um epitélio estratificado escamoso não queratinizado. Vale salientar que as trompas de Eustáquio, ou tubas auditivas, conectam a nasofaringe às orelhas médias. Ademais, está presente, na parede da nasofaringe, um vasto tecido linfático difuso e nódulos linfáticos. A concentração desses nódulos caracteriza a tonsila faríngea, também denominada adenóide, quando inflamada e, conseqüentemente, hipertrofiada.

Quando entra na cavidade nasal, o ar passará sequencialmente pela nasofaringe, orofaringe e laringe.

Figura 7: Regiões da faringe



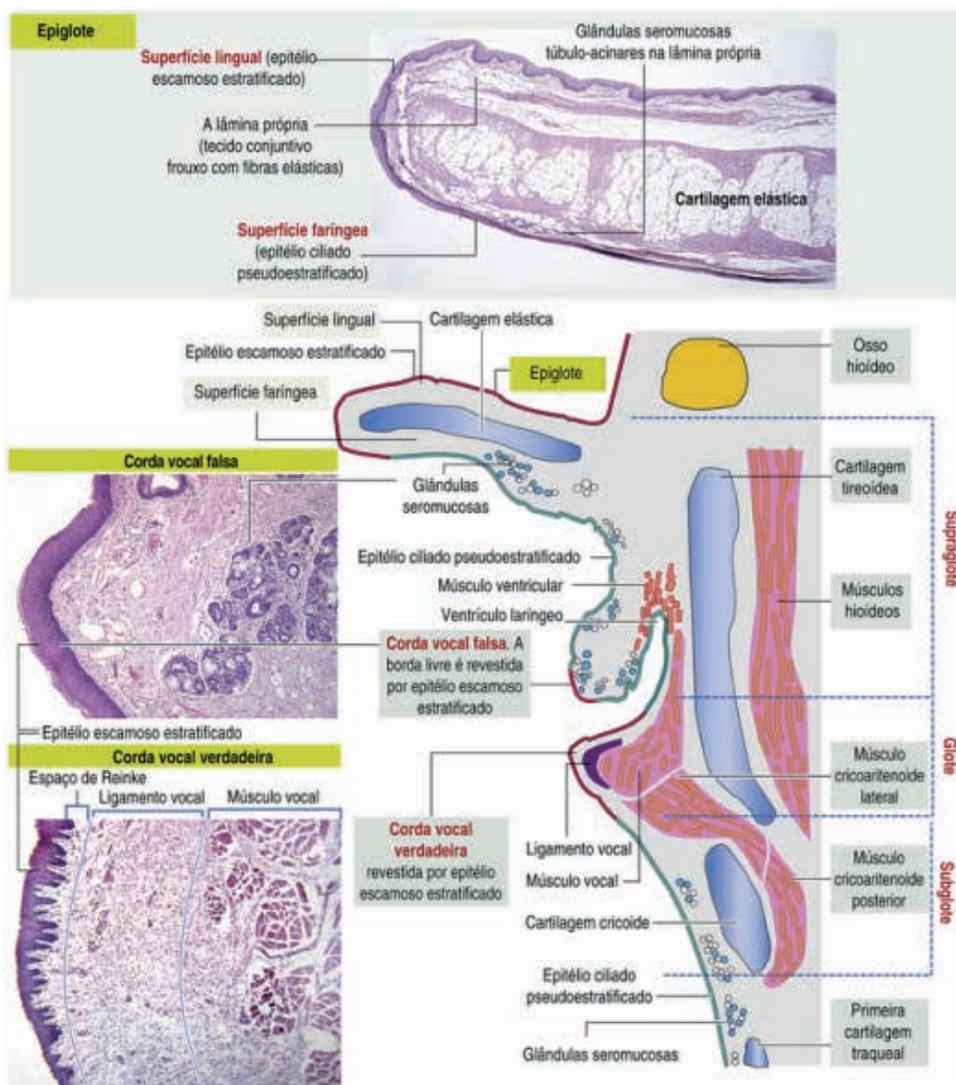
Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Respiratório, 2024.

LARINGE

A laringe (Fig. 8) é uma região tubular que realiza a comunicação entre a orofaringe e a traqueia. Responsável pela passagem do ar, pelo fechamento das vias aéreas durante a deglutição e pela produção de sons. É composta por placas de cartilagem hialina, tireóidea e cricoide, e de cartilagem elástica, epiglote e as aritenóideas, por exemplo.

A laringe é dividida em 3 partes: **Supraglote** (contém a epiglote, as pregas vocais falsas e os ventrículos laríngeos), **glote** (contém as cordas vocais verdadeiras e as comissuras, anteriores e posteriores) e a **subglote** (abrange a área abaixo das cordas vocais verdadeiras até a borda inferior da cricoide).

Figura 8: Estrutura da laringe



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

A mucosa da laringe é contínua às mucosas das seguintes estruturas: Faringe e traqueia. Ademais, a laringe apresenta um epitélio estratificado pavimentoso, o qual reveste as pregas vocais, e um epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, o qual reveste a restante da laringe. Há também a presença de glândulas mistas seromucosas por toda lâmina própria, com exceção do nível das cordas vocais verdadeiras.

Os músculos laríngeos extrínsecos, que originam-se em estruturas extralaríngeas, conectam a laringe ao osso hioide e, desse modo, realizam a movimentação da laringe durante o processo de deglutição, impedindo a entrada de alimento ou saliva.

As cordas vocais são duas pregas de mucosa que se estendem ao longo da laringe e, em cada uma delas, há um músculo vocal. São responsáveis por controlar o fluxo de ar pela laringe e pela produção de som, por meio de sua vibração. O som produzido pela laringe está diretamente relacionado à contração dos músculos laríngeos intrínsecos, que modificam a tensão presente nas pregas vocais e, assim, modulam a fonação. Esse som ainda é alterado nas regiões superiores do sistema respiratório e na cavidade oral (como faringe, cavidades nasais, língua e lábios).

Superiormente às pregas vocais, há uma cavidade alongada na laringe, designada ventrículo. Acima do ventrículo, há um par de pregas mucosas, denominadas pregas ventriculares ou também cordas vocais falsas, as quais, por não conterem os músculos intrínsecos, não são capazes de modular a fonação, apesar de serem essenciais para o processo de ressonância sonora.

→ Esqueleto da laringe

Seu esqueleto é composto por nove cartilagens, sendo 3 ímpares (tireóidea, epiglótica e cricóidea) e 3 pares (cuneiforme, corniculada e aritenóidea). Para a visualização da cartilagem cuneiforme é necessário que haja mucosa.

- *Cartilagem tireoide*: é a maior do esqueleto, a fusão de suas duas lâminas anteriormente gera a proeminência laríngea (“pomo de Adão”), posteriormente possui cornos superiores e inferiores, além de conectar-se ao osso hioide pela membrana tíreo-hióidea. Sua conexão com a cricóide se dá pelo ligamento cricotireóideo mediano e cornos anteriores.

- *Cartilagem cricóidea*: é o único anel de cartilagem completo do esqueleto da laringe, sendo menor que a cartilagem tireoide, apesar de ser mais espessa e forte. Sua palpação é feita abaixo da proeminência laríngea que consta logo antes do primeiro anel da traqueia, situando-se no limite entre faringe e esôfago.

- *Cartilagem epiglótica*: formada por cartilagem elástica, ela fecha a via respiratória durante a deglutição. Sua margem inferior conecta-se com o ligamento vestibular, que é coberto por mucosa e configura a prega vestibular (falsa). A borda inferior da epiglote marca o limite de orofaringe e laringofaringe.

→ Inervação

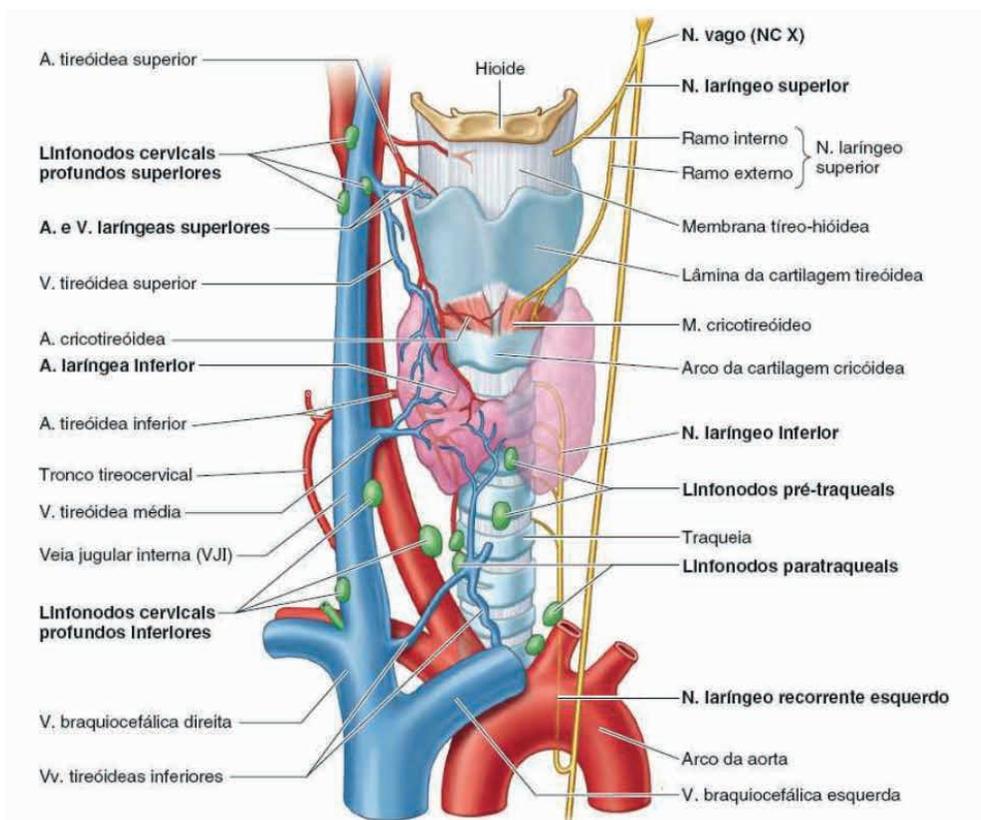
Primeiramente, reitera-se que os nervos laríngeos inferior e superior são ramos do nervo vago, de modo que o nervo laríngeo interno e o externo são ramificações do nervo laríngeo superior.

- *Nervo laríngeo interno*: maior ramo do *n. laríngeo interno*, inerva sensitivamente e atravessa a membrana tireo-hióideia

- *Nervo laríngeo externo*: perfura o músculo cricoaritenóideo e o inerva motoramente

- *Nervo laríngeo inferior*: continuação do *n. laríngeo recorrente*, se divide em ramos anterior e posterior, inervando a maioria dos músculos da laringe.

Figura 10: Inervação

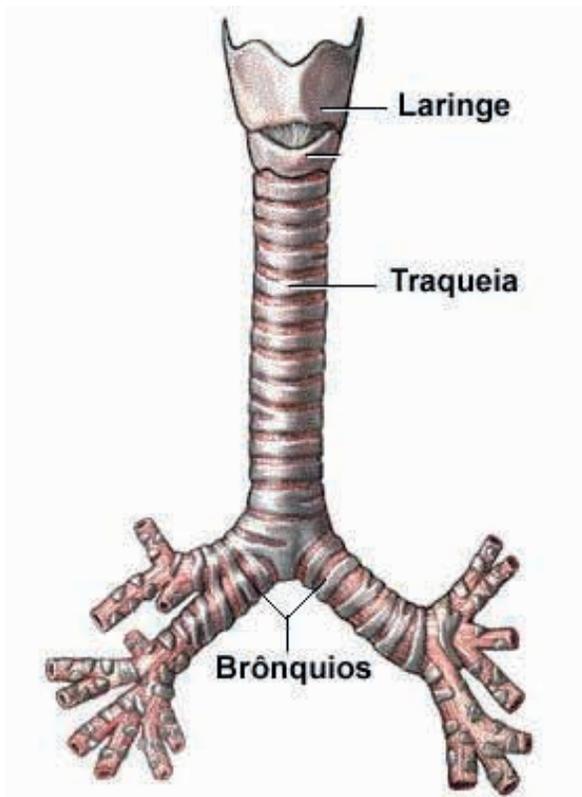


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

TRAQUEIA

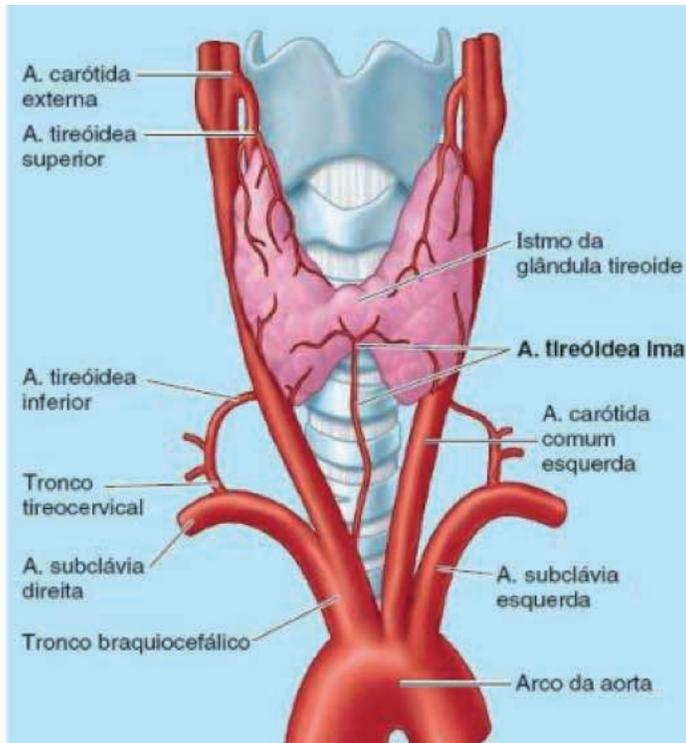
A traqueia (fig. 11) é um órgão em formato de tubo, curto e flexível. Esse órgão faz parte da porção condutora do sistema respiratório, ou seja, serve de conduto para o ar e também, a partir da sua mucosa, ajuda na purificação do ar inspirado. A traqueia (fig. 11) se inicia logo após a laringe (nível de C6), descendo anteriormente ao esôfago e se estendendo até a metade do tórax, aproximadamente na altura do ângulo do esterno, onde se divide nos dois brônquios principais. Dessa forma, essa estrutura adentra no mediastino superior e não faz parte do mediastino posterior. Uma das principais características da traqueia é a presença de **anéis cartilagosos incompletos**, que impede o colapamento das paredes, tornando o lúmen da traqueia sempre aberto, sendo então classificado como tubo fibrocartilágineo. Tais anéis, em formato de C, estão localizados na parte anterior da traqueia, ausentes na parte posterior - composta por músculo liso e plana- que é próxima ao esôfago. Algumas estruturas são adjacentes à traqueia, tais como os lobos tireoidianos localizados lateralmente (Figura 12).

Figura 11 - Estrutura da traqueia



Fonte: ANATOMIA ONLINE. Traqueia.

Figura 12 - Estruturas adjacentes

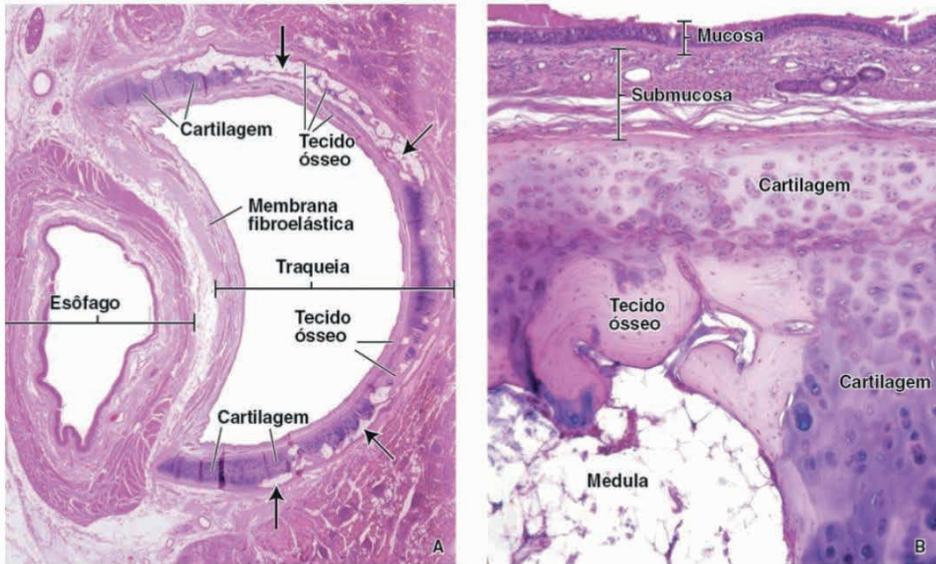


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A parede da traqueia consiste em quatro camadas bem definidas: mucosa, submucosa, camada cartilaginosa e adventícia (fig. 13). A mucosa é composta pelo epitélio pseudoestratificado ciliado e uma lâmina própria rica em fibras elásticas, a submucosa consiste em tecido conjuntivo ligeiramente mais denso que o da lâmina própria do epitélio, a camada cartilaginosa é composta por cartilagens hialinas em formato de C e por fim, a adventícia é constituída por tecido conjuntivo que liga a traqueia às estruturas adjacentes.

Neurovasculatura - A Traqueia é irrigada pela artéria tireoideia inferior, ramo de um outro ramo da artéria subclávia, a drenagem venosa é feita por tributárias da veia braquicefálica. E por fim, a estrutura recebe inervação parassimpática, ramos do vago, e simpática.

Figura 13: Histologia da Traqueia



Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

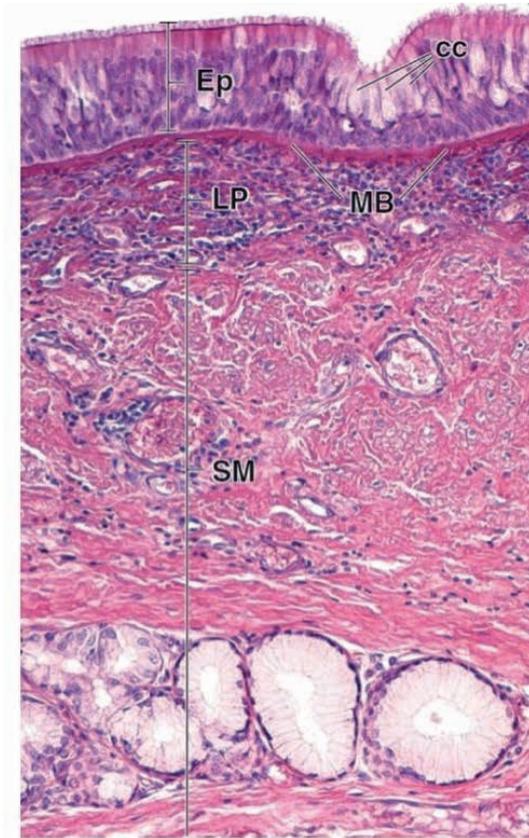
Mucosa

O epitélio da traqueia (fig. 14) é do tipo **pseudoestratificado cilíndrico ciliado**, sendo composto por células ciliadas (mais numerosas) e por células mucosas (caliciformes). Os dois tipos celulares trabalham em conjunto para condicionar e purificar o ar inspirado. As células caliciformes produzem o muco, sendo que este tem papel fundamental na umidificação do ar e também serve como agente protetor e de purificação, uma vez que impurezas particuladas presentes no ar ficam aprisionadas no muco. Já as células ciliadas atuam como “escada rolante mucociliar”, ou seja, o movimento ciliar desta células movem o muco para ser eliminado ou deglutido, impedindo que o muco repleto de impurezas entre no pulmão.

A membrana basal (fig. 14) da traqueia é espessa, sendo essa uma característica típica de epitélio da traqueia. Essa membrana consiste em fibras colágenas densamente compactadas, que se localizam imediatamente abaixo da lâmina basal epitelial.

A lâmina própria (fig. 14) é formada por tecido conjuntivo frouxo típico com a presença expressiva de linfócitos, sendo possível observar essas células infiltrando no epitélio. Além dos linfócitos, também observa-se plasmócitos, mastócitos, eosinófilos e fibroblastos presentes na lâmina própria. Intercalada com as fibras colágenas do tecido conjuntivo frouxo, há também fibras elásticas. Essas fibras se concentram no encontro entre a lâmina própria e a submucosa formando uma membrana elástica, esta membrana marca o limite entre a mucosa e submucosa.

Figura 14: Mucosa e Submucosa da Traqueia



(Ep) - Epitélio da traqueia

(cc) - Células caliciformes

(MB) - Membrana Basal

(LP) - Lâmina Própria

(SM) - Submucosa

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Submucosa

A submucosa (fig. 14) da traqueia é constituída por um tecido conjuntivo relativamente frouxo, semelhante a lâmina própria, oque frequentemente dificulta a identificação de seus limites. Na submucosa, também observa-se glândulas seromucosas compostas por ácinos secretores de muco com meia luas serosas. A camada submucosa termina na região em que as fibras de tecido conjuntivo associam-se ao pericôndrio da camada cartilaginosa.

Camada Cartilaginosa

A camada cartilaginosa (fig. 13) é composta pelos anéis de cartilagem hialina em formato de C, nos humanos o número de anéis varia de 16 a 20. Com o envelhecimento a cartilagem hialina desta camada pode ser substituída por tecido ósseo, o que ocasiona a perda de elasticidade da traqueia.

Adventícia

A adventícia consiste da camada mais externa da traqueia e tem por função ligar a traqueia às estruturas adjacentes situadas no pescoço e no mediastino. Essa camada é constituída por tecido conjuntivo frouxo.

BRÔNQUIOS

Como falado anteriormente, a traqueia -Base da Árvore Traqueobronquial- (fig. 13 e 15) termina bifurca na altura do ângulo do esterno formando brônquios principais (fig. 13), nomeados de brônquios principais direito e esquerdo devido às grandes diferenças físicas entre eles. Os brônquios principais são chamados de brônquios primários, ao entrarem no hilo do pulmão os brônquios primários se dividem nos brônquios lobares (secundários), que suprem os lobos. O brônquio direito se divide em 3 brônquios lobares e o esquerdo em 2 brônquios lobares. Os brônquios lobares ainda se ramificam em brônquios segmentares (terciários).

Um brônquio segmentar e o parênquima pulmonar por ele suprido constituem um segmento broncopulmonar (Figura 16). Os segmentos possuem, cada um, suprimento sanguíneo e septos de tecido conjuntivo, formando subunidades anatômicas.

No início, os brônquios possuem a histologia semelhante à da traqueia, conforme os brônquios se ramificam e tornam-se intrapulmonares, a histologia se modifica e o diâmetro diminui. Dessa forma, os brônquios principais possuem a estrutura igual à da traqueia: mucosa, submucosa, cartilaginosa e adventícia.

Após a entrada do brônquio no hilo pulmonar, os brônquios se tornam intrapulmonares e associado a isso a parede dos brônquios recebe uma camada de músculo liso (fig. 17). Outra mudança associada a ramificação dos brônquios é a redução da quantidade de cartilagem acompanhada do aumento da camada muscular. Sendo assim, a parede dos brônquios é formada por 5 camadas:

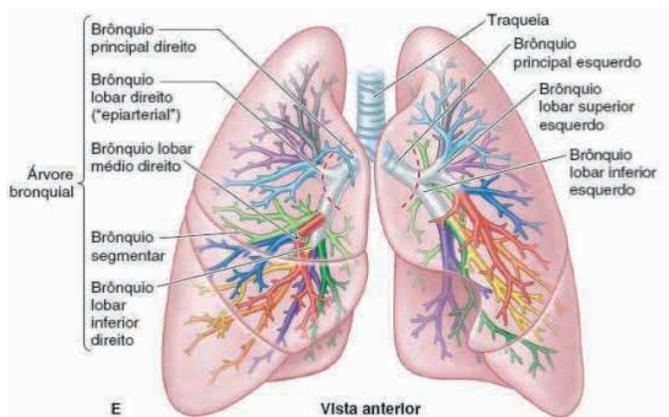
Mucosa (fig. 18) : composta pelo epitélio pseudoestratificado similar ao da traqueia, membrana basal muito presente nos brônquios primários mas que diminui abruptamente a partir dos brônquios secundários e lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo;

Muscular (fig. 18): camada contínua de músculo liso, sendo mais evidente nos primeiros ramos brônquicos;

Submucosa (fig. 18): composta por tecido conjuntivo frouxo, sendo possível observar algumas glândulas nos brônquios de maior calibre;

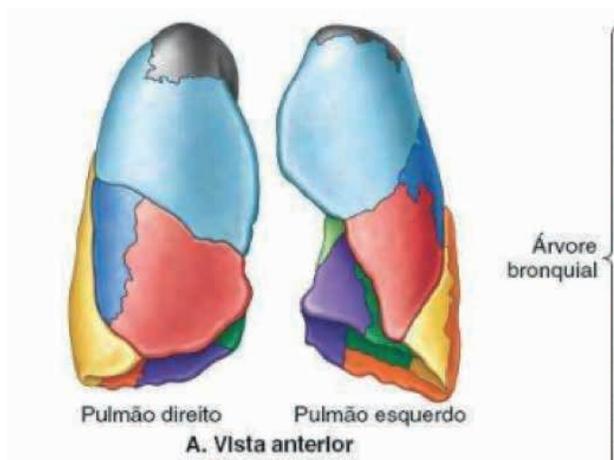
Adventícia(fig. 17): composta por um tecido conjuntivo relativamente denso não modelado, que liga os brônquios às estruturas adjacentes como a artéria pulmonar e o parênquima pulmonar.

Figura 15: Árvore bronquial



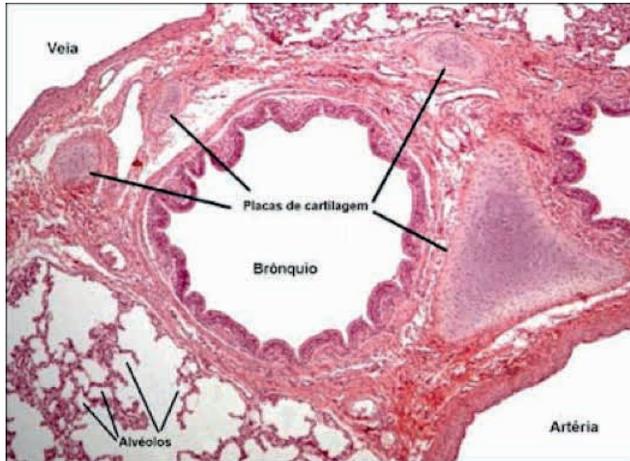
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 16: Segmentação brônquica



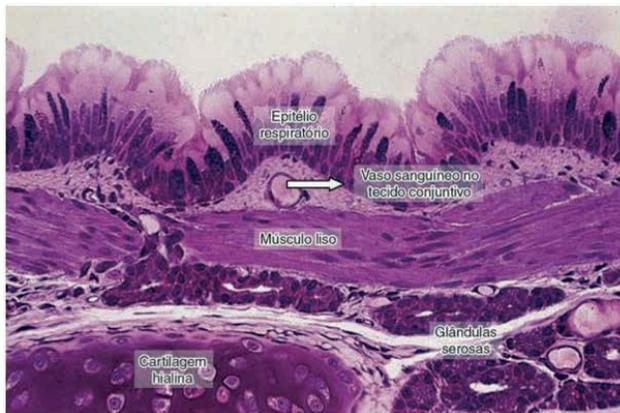
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 17: Estrutura histológica de um brônquio



Fonte: ROSIVALDO VET. 2012

Figura 18: Camadas de um brônquio

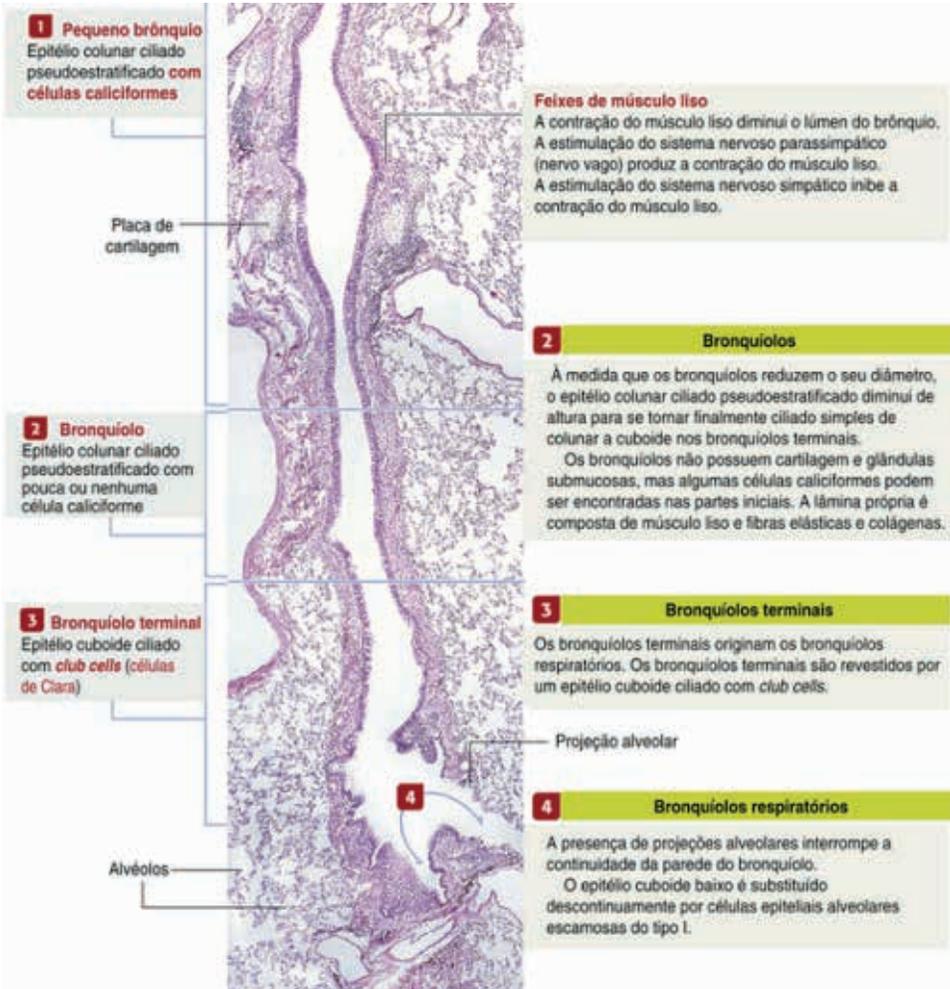


Fonte: Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.
JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica. 10.ed.

BRONQUÍOLOS TERMINAIS E RESPIRATÓRIOS, DUCTOS ALVEOLARES, SACOS ALVEOLARES E ALVÉOLOS

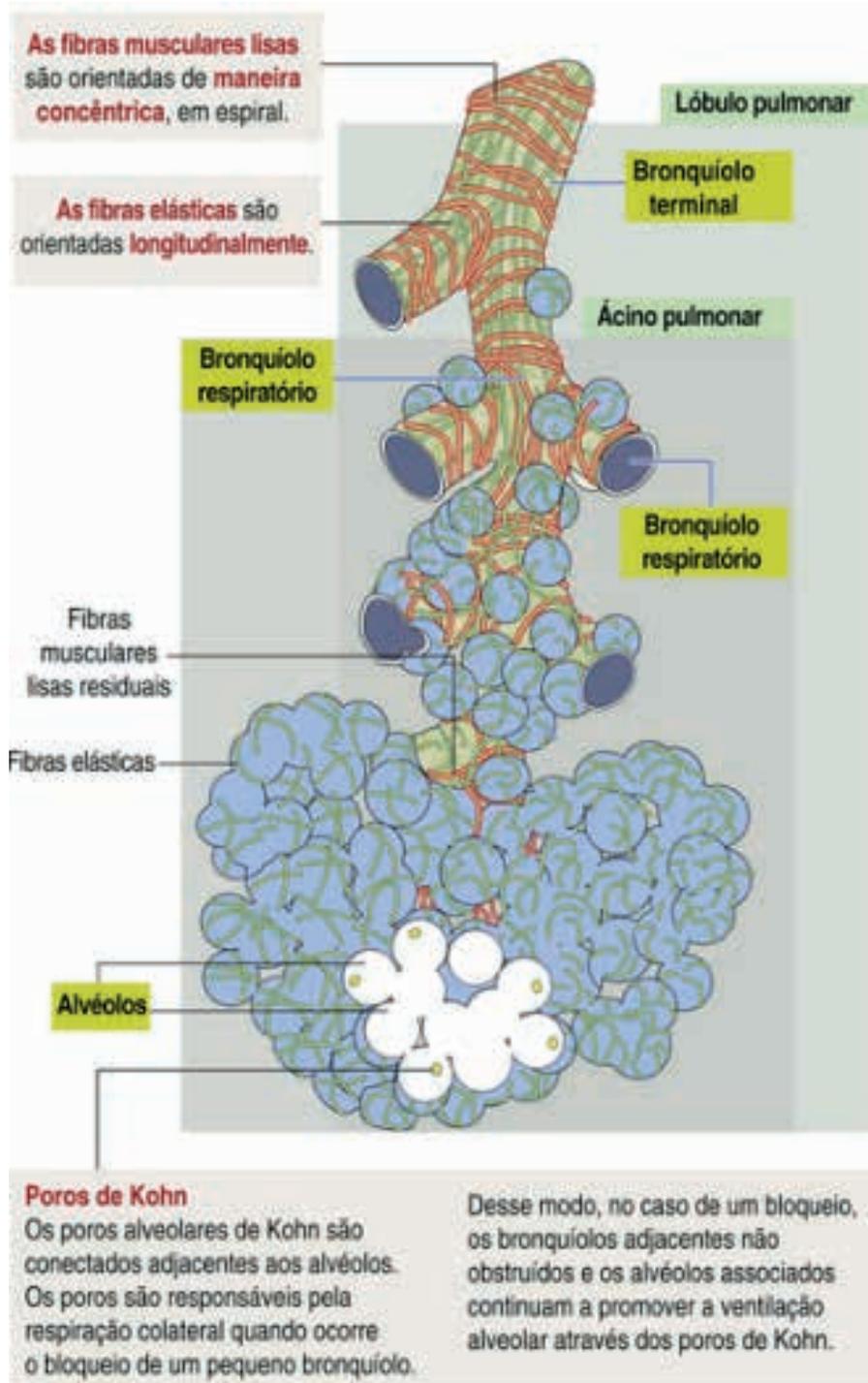
No parênquima do pulmão, o brônquio segmentar se ramifica em brônquios subsegmentares, e este dá origem aos bronquíolos. Tal transição implica a perda de cartilagem e aumento de fibras elásticas. Essa segmentação dá origem ao que se denomina lóbulo e ácino pulmonar (Fig. 19 e 20).

Figura 19: Segmentação histológica da árvore brônquica



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

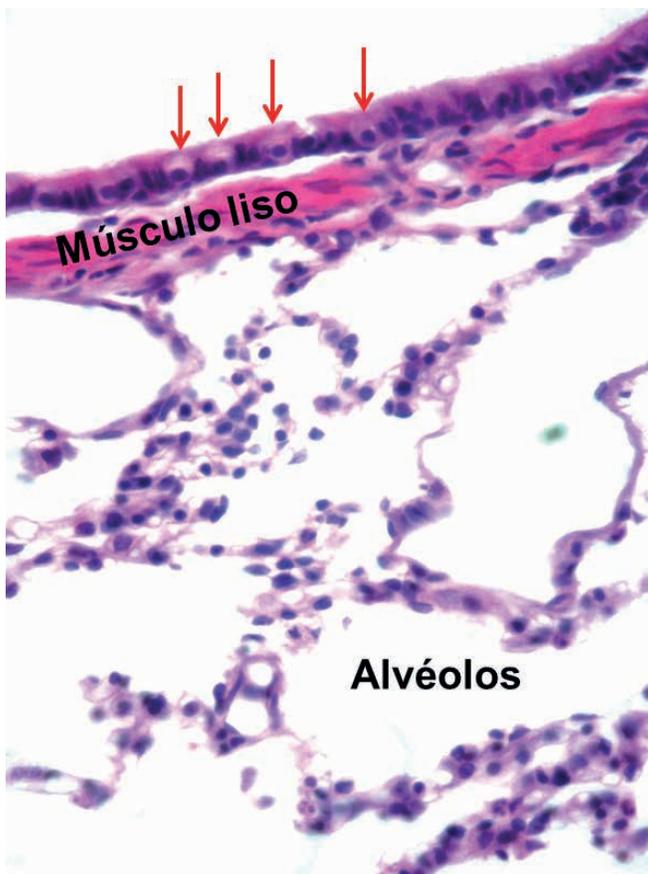
Figura 20: Segmentação pulmonar



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

À medida que os bronquíolos ficam mais estreitos, o epitélio colunar ciliado pseudoestratificado que o reveste reduz sua altura, de modo que passa a se tornar um epitélio simples colunar, e posteriormente cuboide. Sua lâmina própria é rica em músculo liso, fibras colágenas e elásticas. Os bronquíolos não possuem glândulas mucosas, assim como cartilagens, contudo, algumas células caliciformes podem ser encontradas em suas ramificações iniciais (Fig. 21). Conforme a segmentação ocorre, têm-se os bronquíolos terminais, que são revestidos com epitélio cuboide ciliado, com presença de células da Clara.

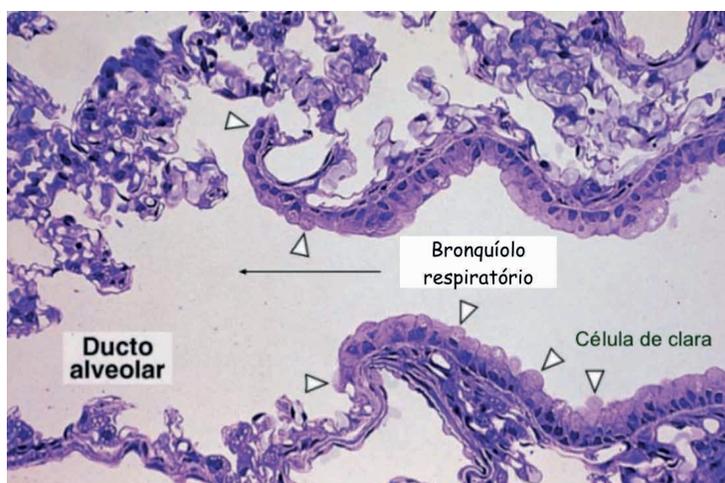
Figura 21: Corte histológico de pulmão evidenciando células caliciformes (setas vermelhas) e músculo liso em bronquíolo pré-terminal



Fonte: HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Respiratório.

As células da Clara (*club cells*) não são ciliadas e possuem domínio apical dilatado (Fig. 22). Possuem a função de revestir e proteger o epitélio do bronquíolo, sobretudo caso haja lesão das vias aéreas, o que faz com que essas células se proliferem e migrem para repor as células alveolares lesadas (tal processo é denominado bronquiolização alveolar). Além disso, elas produzem proteínas de surfactantes (SP-A e SP-D), que regulam o transporte de íons de cloro por meio de um canal regulador de condutância transmembranar de fibrose cística. Somado a isso, elas também são responsáveis pela produção de monômeros de mucina MUC5AC e MUC5B, polímeros no muco da via aérea, e proteínas secretórias anti-inflamatórias (CCSP). Ademais, lesões crônicas ocorridas nas vias aéreas inibem o reparo epitelial bronquiolar normal, devido à um declínio de células da Clara e dos níveis de CCSP.

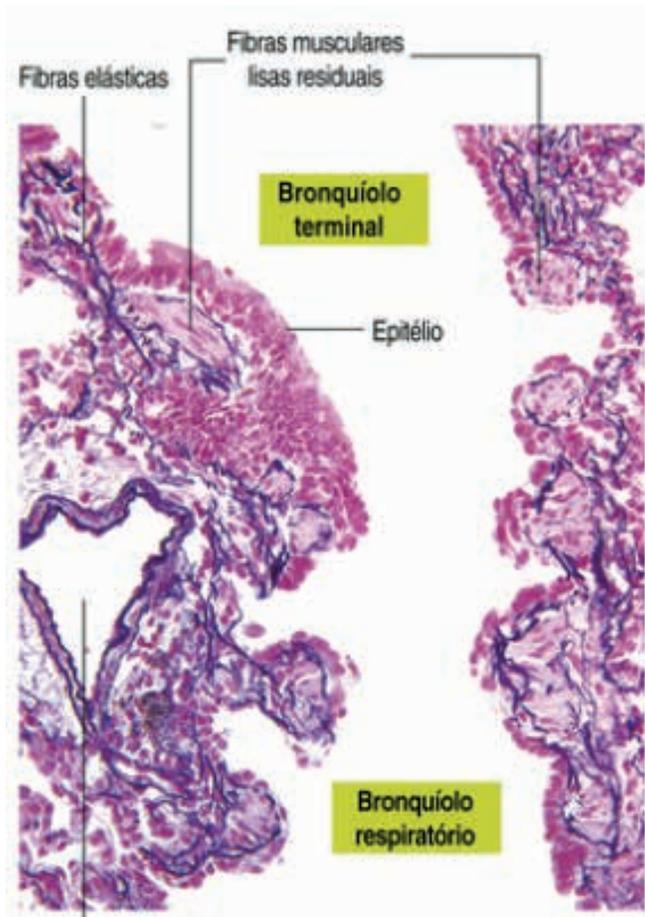
Figura 22: Ramificação bronquiolar e evidência das Célula de Clara



Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Respiratório, 2024

Após os bronquíolos terminais, têm-se os bronquíolos respiratórios, que originam as projeções que formam os alvéolos. O epitélio cubóide é substituído por células alveolares escamosas tipo I (Fig. 23). O bronquíolo terminal, associado ao parênquima pulmonar que o reveste, constitui o lóbulo pulmonar. Um lóbulo pulmonar comporta: bronquíolos, ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos. (Fig. 24).

Figura 23: Transição do bronquíolo terminal para o respiratório



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

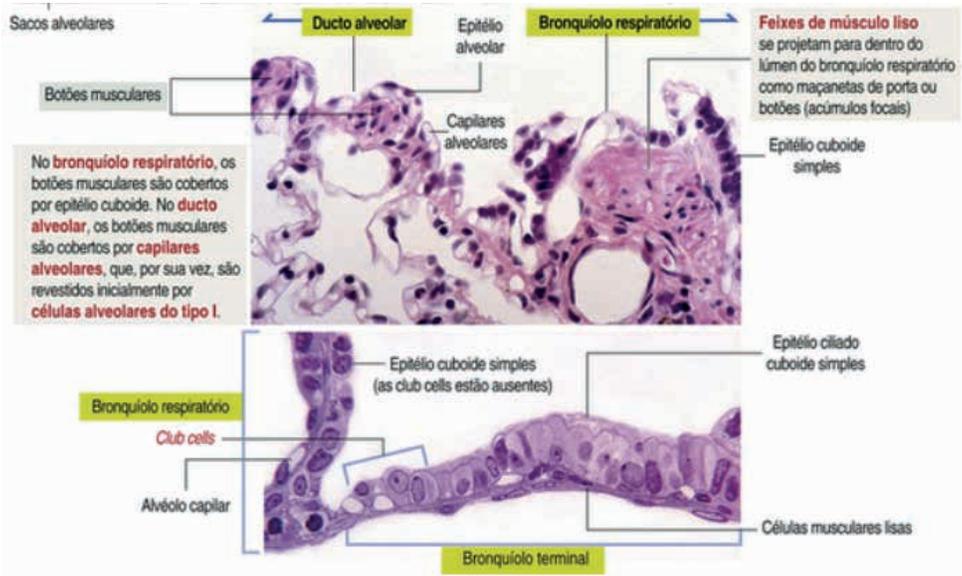
Figura 24: Composição de um lóbulo pulmonar, com ducto alveolar, saco alveolar e alvéolo



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

O ácino pulmonar é a unidade funcional do pulmão, formada pelos bronquíolos respiratórios, ou seja, é a área responsável pelas trocas gasosas. Assim sendo, os ácinos são subcomponentes de um lóbulo. O bronquíolo respiratório é a parte inicial do ducto alveolar, formado por feixes de músculo liso e fibras elásticas dispersas. Na porção distal do ducto alveolar, o epitélio passa a ser revestido por células epiteliais alveolares tipo I. Os ductos alveolares ramificam-se em sacos alveolares, que são compostos por alvéolos. (Fig. 25)

Fig. 25: Transição para bronquíolo respiratório

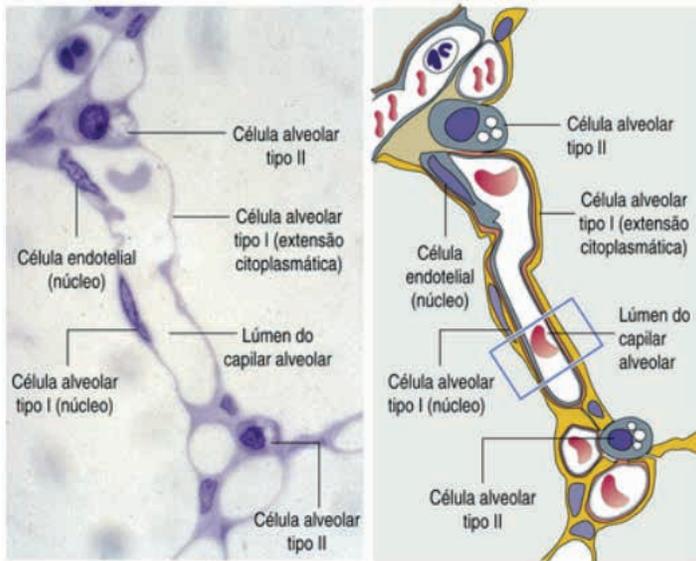


Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Cada alvéolo possui capilares revestidos por células epiteliais escamosas simples, que formam a barreira hematoaérea. Além dos capilares, o interstício que compõe o septo alveolar é formado por fibras elásticas e colágenas, produzidos por fibroblastos, que nessa região, são denominados células septais. Não há tecido conjuntivo na parede dos capilares, de modo a permitir a formação de uma área delgada que facilite as trocas gasosas.

As trocas gasosas ocorrem por difusão passiva pela barreira hematoaérea, formada por células alveolares tipo I (escamosas), uma lâmina basal dupla (sintetizada pelas células alveolares tipo I e endoteliais) e pela membrana plasmática dos eritrócitos. As células alveolares tipo II (poligonais, vacuoladas) ajudam no processo de troca gasosa por meio da produção de surfactante, um complexo formado por fosfolípidios, colesterol e proteínas, que impede o colapamento dos alvéolos e reduz sua tensão superficial (Fig. 26).

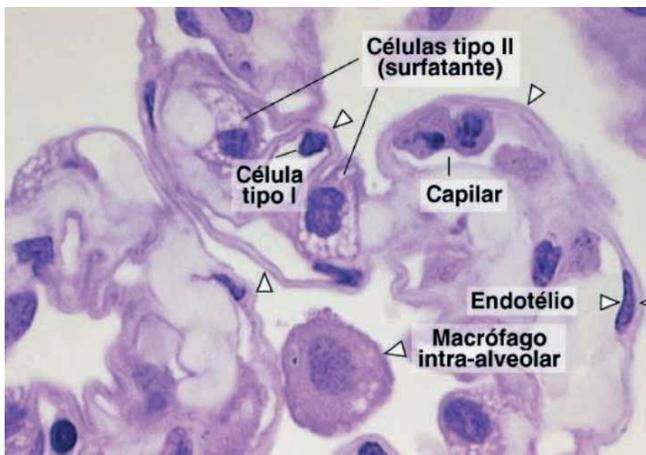
Figura 26: Barreira hematoaérea e suas células



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Além disso, os septos alveolares também são formados por macrófagos alveolares, também chamados células de poeira, que podem se mover entre o espaço alveolar e o interstício (Fig. 27). Eles removem o surfactante degradado, além de fagocitar compostos de sílica, magnésio, dentre outros (corpos de asbestos). Somado a isso, têm-se as células dendríticas, que monitoram os antígenos, os capturam, processam, e os apresentam aos linfócitos T.

Figura 27: Corte histológico evidenciando células alveolares, capilares, endotélio e macrófago

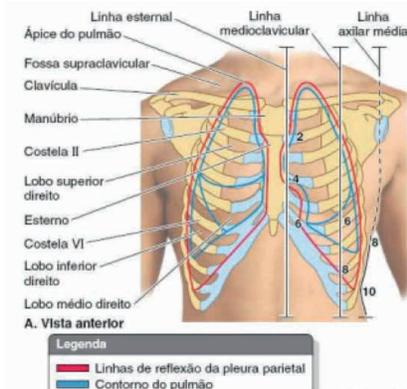


Fonte: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/sistema-respiratorio/>

PULMÃO

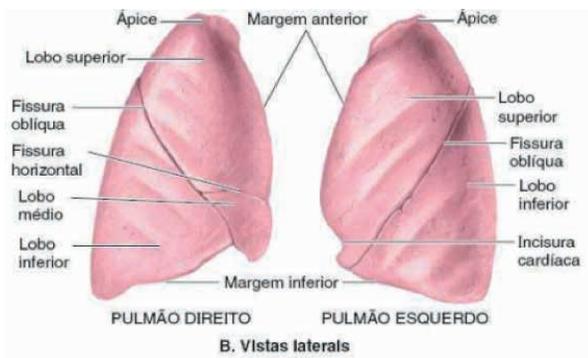
Os pulmões são os principais órgãos do sistema respiratório, localizados na caixa torácica (Fig. 28) são compostos por um ápice, base, face diafragmática (côncava e que apoia-se no diafragma e constitui a base), face costal (convexa) e mediastinal (côncava e associada ao mediastino médio) e margens (inferior, anterior e posterior). Além disso, há a presença de lobos definidos pelas fissuras, o pulmão direito, maior, é dotado das fissuras horizontal e oblíqua, por isso apresenta três lobos- inferior, médio e superior- já o pulmão esquerdo tem apenas uma fissura oblíqua e por isso só tem dois lobos, o inferior e o superior (Figura 29). Cada pulmão apresenta um **hilo**, uma passagem presente na face mediastinal e que é relacionado com a **raiz pulmonar** (Figura 30), um conjunto de estruturas - artéria e veias pulmonares, artérias e veias brônquicas, brônquio principal, vasos do sistema linfático e nervos- que ajudam a sustentar o órgão no mediastino.

Figura 28: Pulmão e sua relação com a caixa torácica



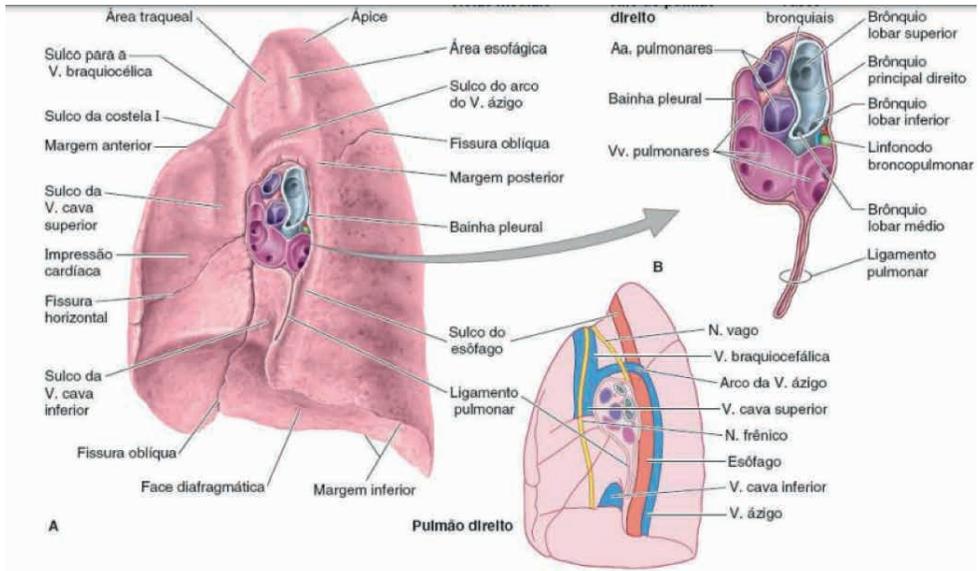
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 29: Divisões anatômicas do pulmão



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 30: Pulmão evidenciando o hilo pulmonar



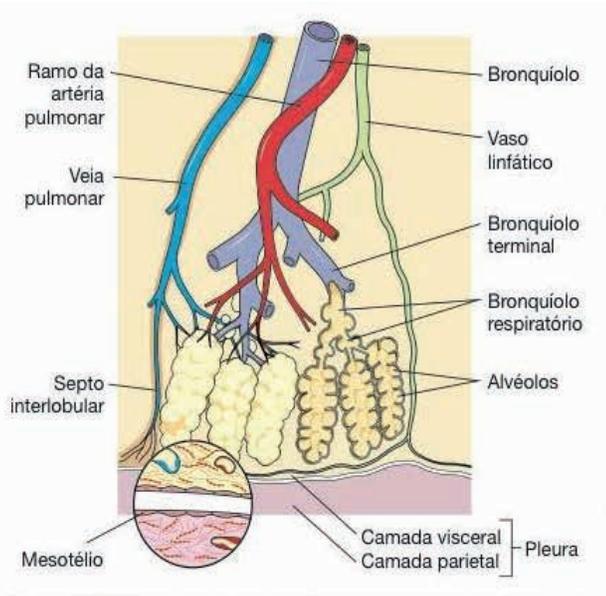
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

O pulmão é composto pelo seu parênquima, ou seja, porção que exerce a principal função do órgão e pelo estroma, ou seja, os tecidos de sustentação, como os septos pulmonares e a pleura.

A pleura (fig. 31) é a membrana serosa que envolve o pulmão, constituída por dois folhetos: o folheto parietal (fig. 31), o folheto visceral (Fig. 31). A Pleura Parietal reveste a cavidade pulmonar e é dividida de acordo com estruturas que faz relação (Diafragmática, Costal e Mediastinal), além disso, a parte superior da mediastinal e costal formam a **cúpula da pleura** (Fig. 32), que recobre o ápice pulmonar. A Pleura Visceral é aderida à superfície pulmonar e com aspecto escorregadio, não sendo possível separá-la do tecido pulmonar durante a dissecação. Estes folhetos mantêm continuidade na região do hilo pulmonar. Ambos os folhetos são compostos por mesotélio e uma fina camada de tecido conjuntivo, que contém fibras colágenas e elásticas.

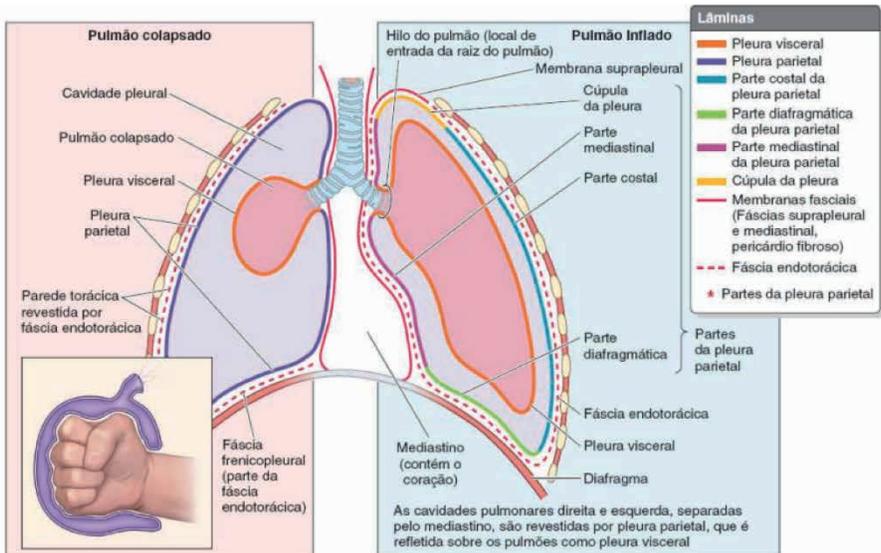
As fibras elásticas presentes no folheto visceral prolongam-se até o parênquima pulmonar. Esses dois folhetos demarcam, para cada pulmão individualmente, uma cavidade que é completamente revestida pelo mesotélio. Em circunstâncias normais, essa cavidade pleural é virtual, contendo apenas uma película de líquido que funciona como um lubrificante. Isso possibilita um deslizamento suave entre os dois folhetos durante os movimentos respiratórios, permite que tenha coesão entre pulmão e caixa torácica e impede qualquer atrito entre o mesotélio visceral e o parietal.

Figura 31: Imagem esquemática da pleura pulmonar



Fonte: Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica. 10.ed.

Figura 32: Lâminas pulmonares em comparação com pulmão colapsado e inflado

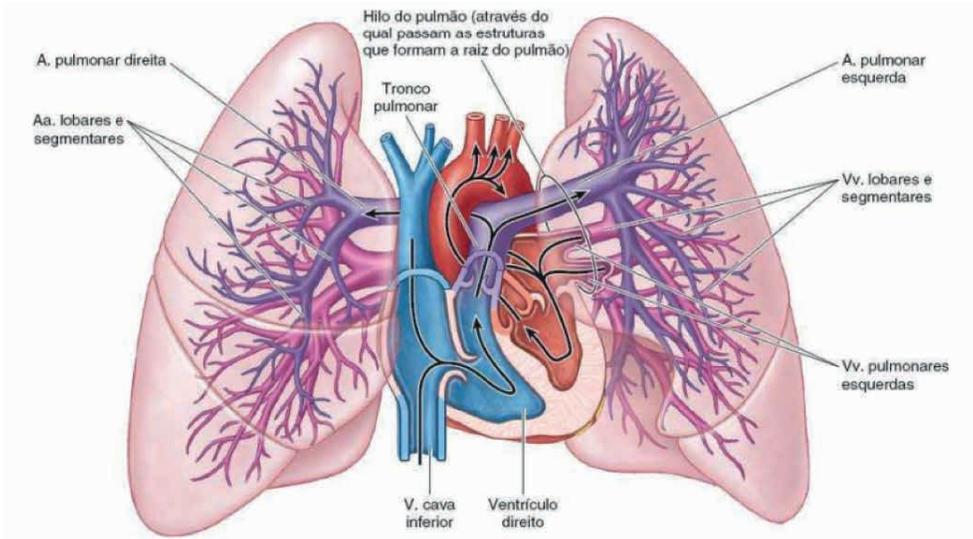


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Vascularização

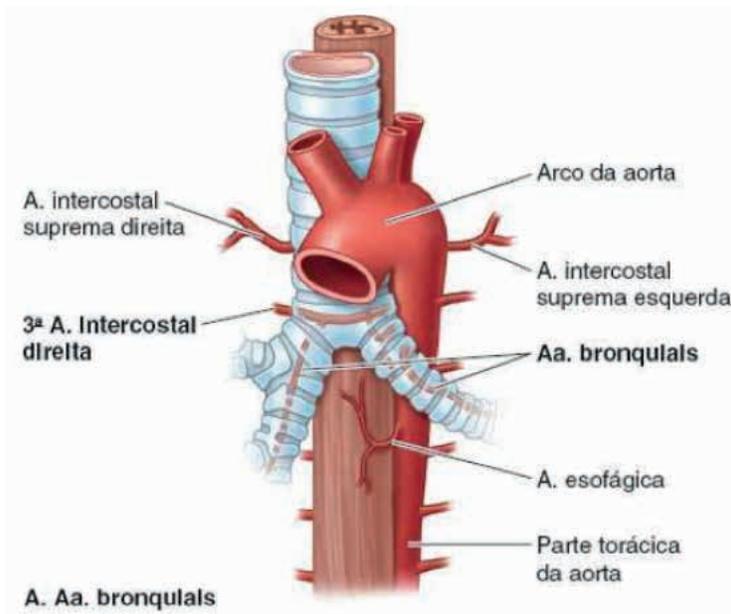
Artérias pulmonares, com origem no tronco pulmonar, trazem sangue pouco oxigenado para os pulmões, após se tornarem parte da raiz pulmonar se dividem em Artérias Lobares Secundárias. Essas que são constituídas por artérias lobares superiores, surgem anteriormente à passagem pelo hilo, artéria lobar inferior e intermédia. Posteriormente, as secundárias se dividem em Artérias Segmentares Terciárias, que suprem os segmentos broncopulmonares (Figura 33). As Veias Pulmonares levam o sangue oxigenado do pulmão para o Átrio Esquerdo, e suas tributárias recebem os mesmos nomes correspondentes às artérias citadas anteriormente. Tal circulação é associada ao trabalho pulmonar de trocas gasosas, porém assim como outras estruturas, o pulmão precisa de vasos para sua homeostasia, garantida pelas artérias e veias bronquiais. As Artérias Bronquiais Esquerdas (Figura 34) são um ramo da Aorta, enquanto que a Artéria Bronquial Direita tem origens variadas, podendo ser a partir de vasos intercostais, Aorta ou até mesmo da Artéria Brônquica Esquerda, essas duas artérias destacadas são responsáveis pela irrigação da Pleura Visceral (Pleura Parietal é irrigada por vasos torácicos), tecido pulmonar e componentes da raiz pulmonar. Os ramos bronquiais seguem até os bronquíolos respiratórios, onde podem ocorrer anastomoses com ramos das artérias pulmonares. A drenagem é realizada pelas Veias Bronquiais (Figura 35), a Veia Bronquial Esquerda tem duas veias como possibilidade de drenagem, hemiáximo acessória ou para a intercostal superior direita, já a Veia Bronquial Direita tributa para a veia ázigo. É importante comentar que parte do sangue que chega com as artérias bronquiais é drenado pelas veias pulmonares (Como o proveniente da Pleura Visceral), isso porque nas proximidades da área peri-hilar pulmonar, as veias advindas da pleura visceral e ramos bronquiais, que drenam regiões periféricas, fazem a drenagem para as componentes das veias pulmonares que irão levar o sangue oxigenado, agora, com uma pequena parcela composta por sangue com baixa oxigenação, para o coração.

Figura 33: Vascularização pulmonar



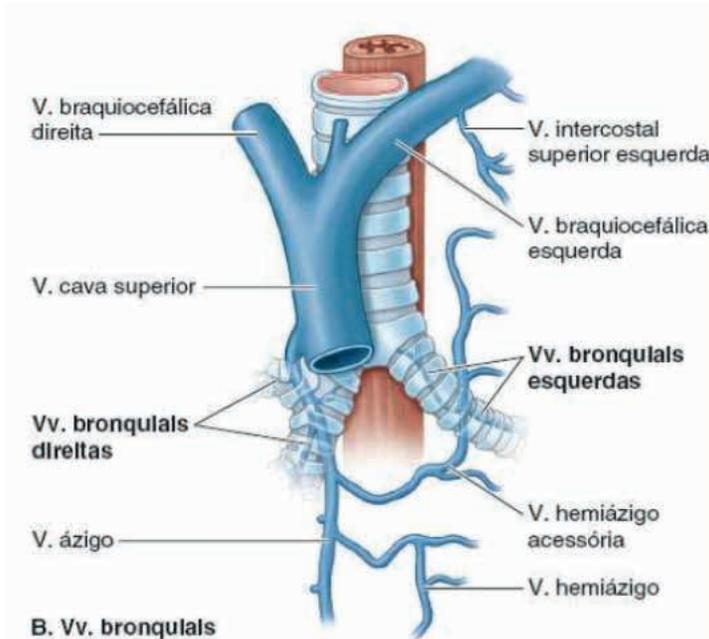
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 34: Relação da traqueia com o arco aórtico



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

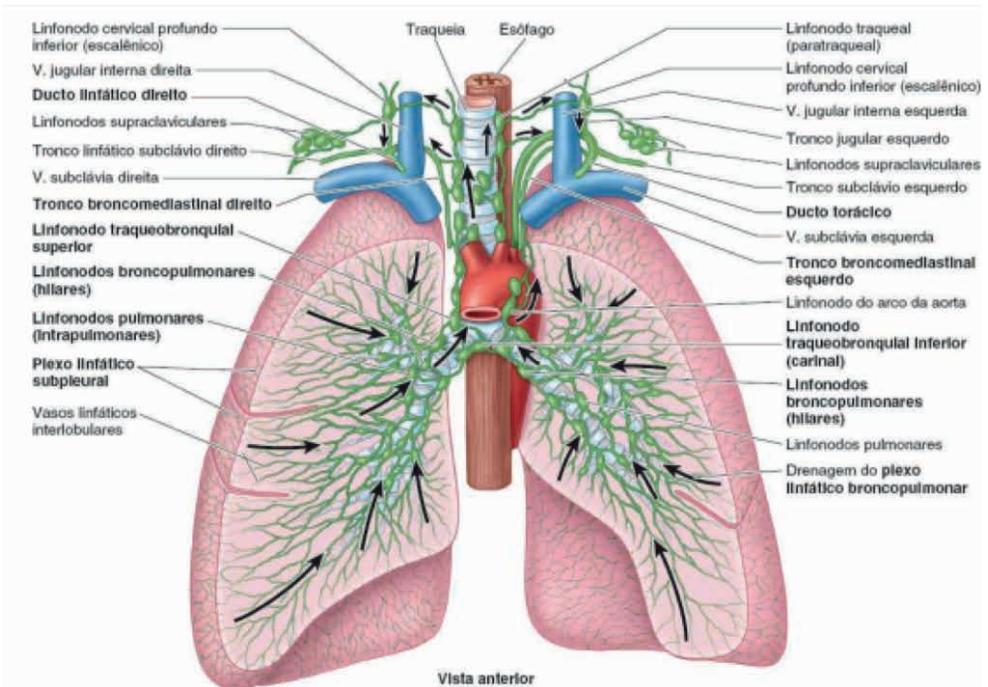
Figura 35: Relação da traqueia com a veia cava superior



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A drenagem linfática é realizada por dois plexos, o **Plexo Linfático Superficial** que fica responsável pela pleura visceral (Pleura Parietal tem a linfa drenada por linfonodos torácicos) e o tecido do pulmão, e o **Plexo Linfático Profundo** que atende as estruturas da raiz pulmonar. A linfa desses plexos é drenada para os linfonodos broncopulmonares, que drenam para os linfonodos traqueobronquiais com posterior drenagem para os mais importantes troncos linfáticos para órgãos torácicas, os **Troncos Linfáticos Broncomediastinais** (Figura 36).

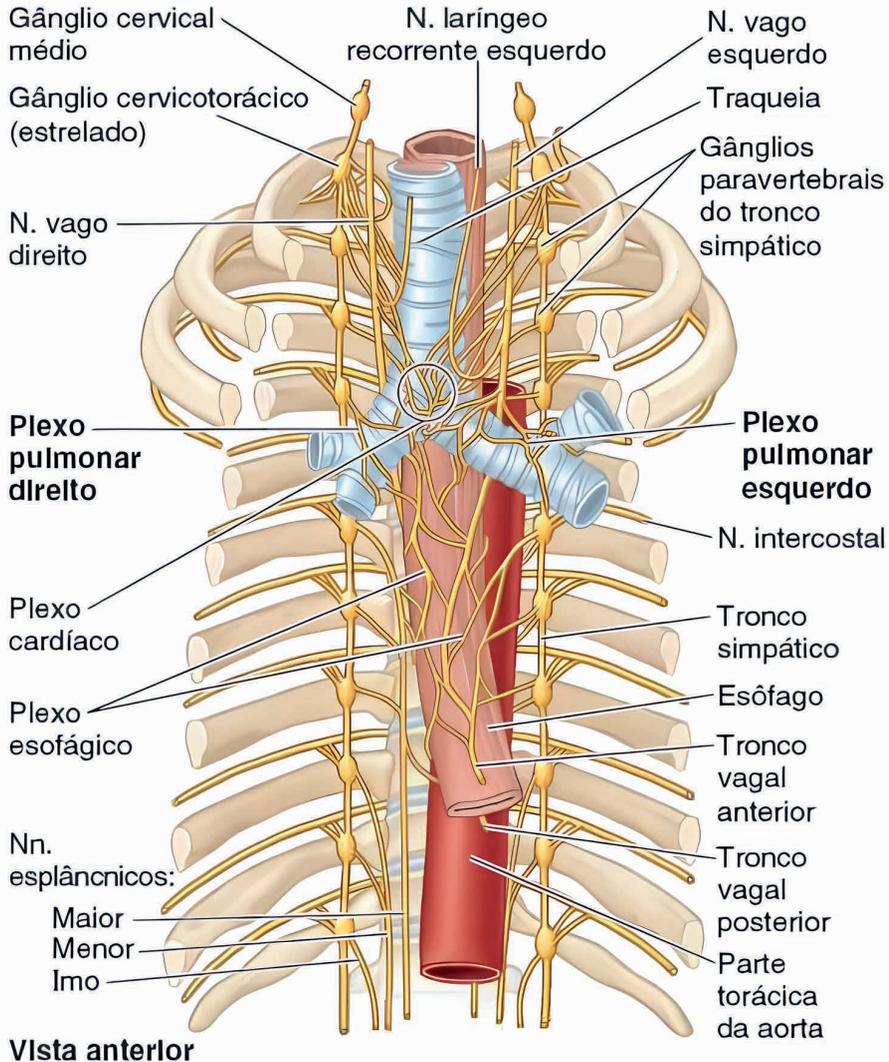
Figura 36: Estrutura linfonodal do sistema respiratório



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A inervação pleural e pulmonar é realizada pelo **Plexo Pulmonar** (Figura 37), com componentes, simpáticos e parassimpáticos e aferentes viscerais. As fibras simpáticas tem origem nos Gânglios Simpáticos Paravertebrais dos Troncos Simpáticos, e tem a função relacionada com a broncodilatação, inibição da ação dos pneumócitos do tipo II e, por fim, promovem a vasoconstrição de vasos do pulmão. Já as fibras parassimpáticas são ramos do Nervo Vago, e estão ligadas à broncoconstrição, estímulo à ações secretomotoras e vasodilatação dos vasos do pulmão. Quando se trata de fibras viscerais, essas são divididas em reflexivas e nociceptivas, as reflexivas tem origem no gânglio sensitivo do Nervo Vago e que levam, no mesmo sentido das fibras parassimpáticas, informações como a assimilação do estiramento muscular nos brônquios. As fibras nociceptivas, fazem um diferente trajeto de acordo com a região inervada, fibras responsáveis pela traqueia seguem o mesmo sentido das fibras parassimpáticas em direção ao gânglio sensitivo do Nervo Vago, já as fibras que inervam os brônquios e a Pleura Visceral -A inervação da Pleura Parietal é derivado do Nervo Frênico e Intercostais- e seguem a via simpática até alcançarem componentes dos nervos espinhais torácicos superiores.

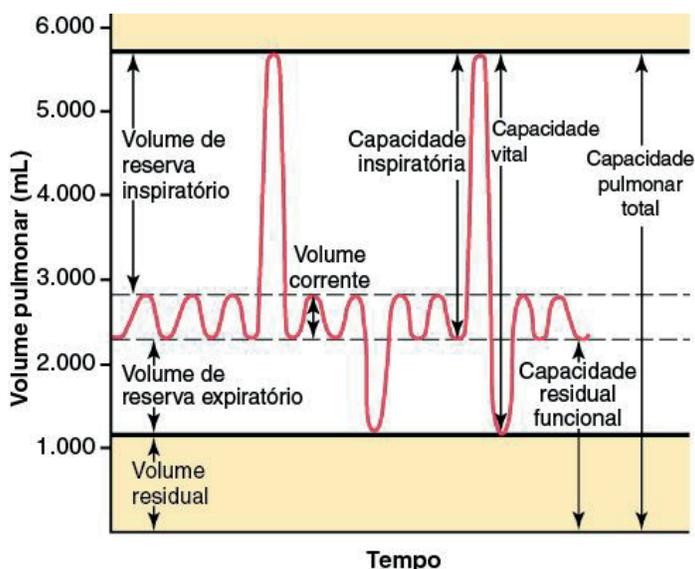
Figura 37: Inervação



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES

Figura 38: Alterações no volume pulmonar



Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Nosso pulmão apresenta 4 volumes que quando somados são iguais ao volume máximo que os pulmões podem expandir. São eles (figura 38):

- O volume corrente (VC) é o volume de ar inspirado ou expirado, em cada respiração normal;
- O volume de reserva inspiratório (VRI) é o volume extra de ar que pode ser inspirado, além do volume corrente normal, quando a pessoa inspira com força total;
- O volume de reserva expiratório (VRE) é o máximo volume extra de ar que pode ser expirado na expiração forçada, após o final de expiração corrente normal;
- O volume residual (VR) é o volume de ar que fica nos pulmões, após a expiração mais forçada;

Ao descrever os eventos no ciclo pulmonar, algumas vezes, é desejável considerar dois ou mais volumes combinados. Tais combinações são chamadas **capacidades pulmonares**.

- A capacidade inspiratória (CI) é igual ao volume corrente mais o volume de reserva inspiratório. Essa capacidade é a quantidade de ar (cerca de 3.500 mililitros) que a pessoa pode respirar, começando a partir do nível expiratório normal e distendendo os pulmões até seu máximo.

- A capacidade residual funcional (CRF) é igual ao volume de reserva expiratório mais o volume residual. Essa capacidade é a quantidade de ar que permanece nos pulmões, ao final da expiração normal (cerca de 2.300 mililitros);
- A capacidade vital (CV) é igual ao volume de reserva inspiratório mais o volume corrente mais o volume de reserva expiratório. Essa capacidade é a quantidade máxima de ar que a pessoa pode expelir dos pulmões, após primeiro enchê-los à sua extensão máxima e, então, expirar, também à sua extensão máxima (em torno de 4.600 mililitros).
- A capacidade pulmonar total (CPT) é o volume máximo a que os pulmões podem ser expandidos com o maior esforço (cerca de 5.800 mililitros); é igual à capacidade vital mais o volume residual.

Espaço morto anatômico: o volume de gás contido nas vias respiratórias de condução (do nariz aos bronquíolos terminais) corresponde ao espaço morto anatômico. Logo, não há trocas gasosas nesse segmento das vias respiratórias.

Espirometria

Trata-se de um exame para se investigar a dispneia e distúrbios ventilatórios. Durante o exame o paciente irá inspirar ao máximo em um aparelho, sem hesitação, e, em seguida, irá realizar uma expiração forçada por pelo menos 6 segundos. A partir disso, o exame lhe dará alguns resultados, como o de capacidade vital forçada (CVF), o de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1); e a partir desses parâmetros, estabelecer uma relação VEF1/CVF.

MECÂNICA RESPIRATÓRIA

Músculos da Respiração - Inspiração e expiração

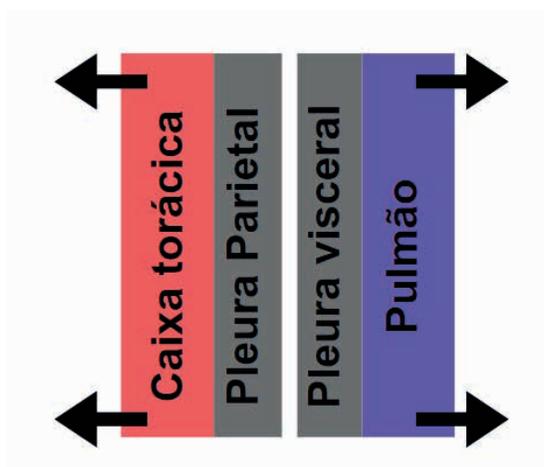
O ciclo respiratório é composto por dois processos, o de inspiração e o de expiração. No que diz respeito à inspiração, quando um estímulo é gerado, os músculos da inspiração (diafragma e intercostais externos) se contraem. A contração do diafragma “puxa” a face inferior dos pulmões para baixo, o que aumenta o volume pulmonar. A contração dos mm. intercostais externos eleva as costelas, o que aumenta o volume da caixa torácica, o que reduz a pressão do ar no interior dos alvéolos, assim, pelo fato da pressão atmosférica ser maior que a pressão no interior dos alvéolos, o ar sai da atmosfera e entra nos pulmões. Entretanto, em algumas situações, como a de insuficiência respiratória, esse processo de inspiração é forçado, o que torna necessária a ação de outros músculos além dos que já foram mencionados como os mm. escalenos, esternocleidomastóideo, serrátil anterior, grande dorsal, trapézio e peitoral maior; para garantir uma eficiência desse processo. Com o término da inspiração, ocorre a expiração, durante esse fenômeno, que é um processo

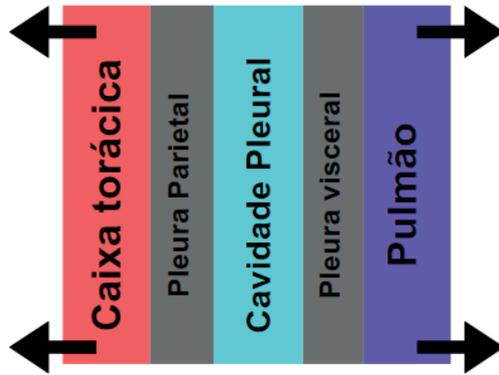
passivo, não havendo uso de nenhuma musculatura, ocorre apenas o relaxamento do diafragma e do músculo intercostal externo, de modo a reduzir o volume da caixa torácica e dos pulmões, o que eleva a pressão no interior dos alvéolos, possibilitando a saída de ar dos interior dos pulmões para a atmosfera. Contudo, em alguns casos, pode ocorrer de você ter que fazer uso da musculatura acessória, composta pelos mm. abdominais (principalmente o reto abdominal, também podendo envolver os oblíquos) e intercostal interno.

Propriedades Especiais dos Pulmões e Parede Torácica

Os pulmões e a caixa torácica apresentam algumas propriedades especiais. Os pulmões estão cobertos pela pleura visceral (que é uma serosa) a qual se rebate recobrendo a face interna da caixa torácica, aqui essa pleura passa a se chamar parietal. Ou seja, é a mesma pleura, entretanto, a parte que recobre o pulmão é chamada de visceral, já a que recobre a face interna da caixa torácica é a parietal. Entre a pleura visceral e parietal, temos a cavidade pleural, que é composta por um líquido que possibilita que uma pleura deslize sobre a outra, além de produzir uma pressão pleural que é sempre negativa. Mas por quê isso existe? O pulmão, em sua composição, é repleto de fibras elásticas, que fazem com que ele tenha a tendência de se retrair. Já a parede torácica, é composta, principalmente, por músculos, ossos e tecido conjuntivo, que são estruturas que tendem a se expandir (figura 39). Assim, para que fique um sistema que trabalhe em conjunto e que seja isolado do meio externo, faz-se necessária essa organização.

Figura 39 - Demonstração da cavidade pleural





Fonte: Elaborado pelos autores.

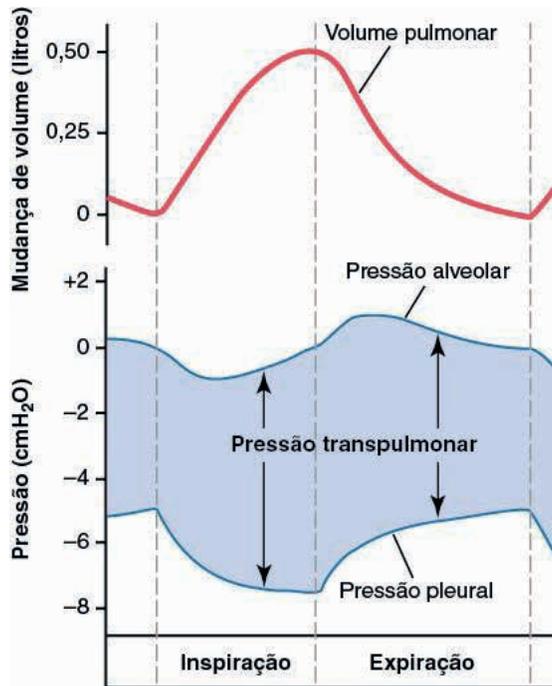
Pressão alveolar: Trata-se da pressão no interior dos alvéolos que é negativa durante a inspiração e positiva durante a expiração.

Pressão pleural: Trata-se da pressão exercida pela cavidade pleural, sendo sempre negativa, em casos não patológicos.

Pressão transpulmonar: É a diferença entre a pressão alveolar e a pressão pleural.

Observe (figura 40) que durante a inspiração, há, inicialmente, uma redução da pressão alveolar, e a medida que o ar vai entrando, essa pressão aumenta; já a pressão pleural reduz, uma vez que durante a inspiração há a expansão da caixa torácica, o que aumenta a cavidade pleural, tornando a pressão pleural ainda mais negativa. Já durante a expiração, a pressão alveolar torna-se ainda mais positiva, e depois vai reduzindo à medida que o ar vai saindo, e a pressão pleural fica menos negativa, uma vez que a caixa torácica está retornando a sua posição natural. Todas essas variações de pressão contribuem para que o ciclo respiratório aconteça adequadamente.

Figura 40 - Mudanças durante a respiração normal.



Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Elastância: é a capacidade do nosso pulmão retornar a forma natural. Quanto tenho uma elastância baixa, com pouca força, o pulmão já se estira bem; entretanto, quando essa elastância é alta, é necessário mais força para fazer um estiramento mínimo, sendo necessário auxílio dos músculos respiratórios.

Complacência: é a capacidade do nosso pulmão de se estirar. Quanto tenho uma complacência alta, com pouca força, o pulmão já se estira bem; entretanto, quando essa complacência é baixa, é necessário mais força para fazer um estiramento mínimo, sendo necessário auxílio dos músculos respiratórios.

Surfactante: é a substância produzida pelos pneumócitos tipo II que reduz a tensão superficial nos alvéolos. Ele atua como um detergente; por ser anfipático (apresenta uma extremidade polar e outra apolar), a extremidade polar é atraída pelas moléculas de água e a apolar interrompe a atração de outras moléculas de água, reduzindo a tensão superficial. A perda de surfactante leva a redução da complacência pulmonar, áreas de atelectasia (colapso alveolar) e alvéolos cheios de líquido.

Trocas gasosas nos pulmões

O ar atmosférico que respiramos é uma mistura de gases, incluindo nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono e vapor de água em quantidades pequenas. Esses gases se movem aleatoriamente por difusão, impulsionados pelas forças de repulsão molecular. A difusão ocorre do local de maior para menor concentração. As moléculas em movimento geram pressão ao colidir com superfícies, como as paredes de um recipiente.

A pressão atmosférica ao nível do mar é 760 mmHg, o que indica a altura que a pressão do ar pode elevar uma coluna de mercúrio em um barômetro. A pressão diminui com a altitude. O ar alveolar nos pulmões é uma mistura do ar inspirado com maior vapor de água e CO₂, que se difunde do sangue para os alvéolos. A pressão total de uma mistura de gases é a soma das pressões parciais individuais de cada gás.

As pressões parciais de O₂ e CO₂ nos alvéolos são aproximadamente constantes devido ao equilíbrio entre a quantidade inalada e difundida. O ar inspirado se mistura com os gases alveolares, formando a capacidade residual funcional (CRF) dos pulmões. Essa capacidade regula as concentrações de gases no sangue durante a respiração, prevenindo mudanças abruptas.

Alterações na forma como o ar é ventilado nos alvéolos têm uma forte influência nas pressões parciais de oxigênio (O₂) e dióxido de carbono (CO₂) dentro desses alvéolos. Quando ocorre hiperventilação, acontece um aumento na pressão de oxigênio e uma diminuição na pressão de dióxido de carbono nos alvéolos. Por outro lado, na hipoventilação, quando há uma quantidade menor de ar fresco entrando nos alvéolos, ocorre o oposto. A ventilação alveolar, que consiste na entrada e saída de ar nos pulmões, juntamente com a composição do ar inalado, são os dois principais fatores que influenciam as pressões parciais de O₂ e CO₂ nos alvéolos pulmonares (figura 41).

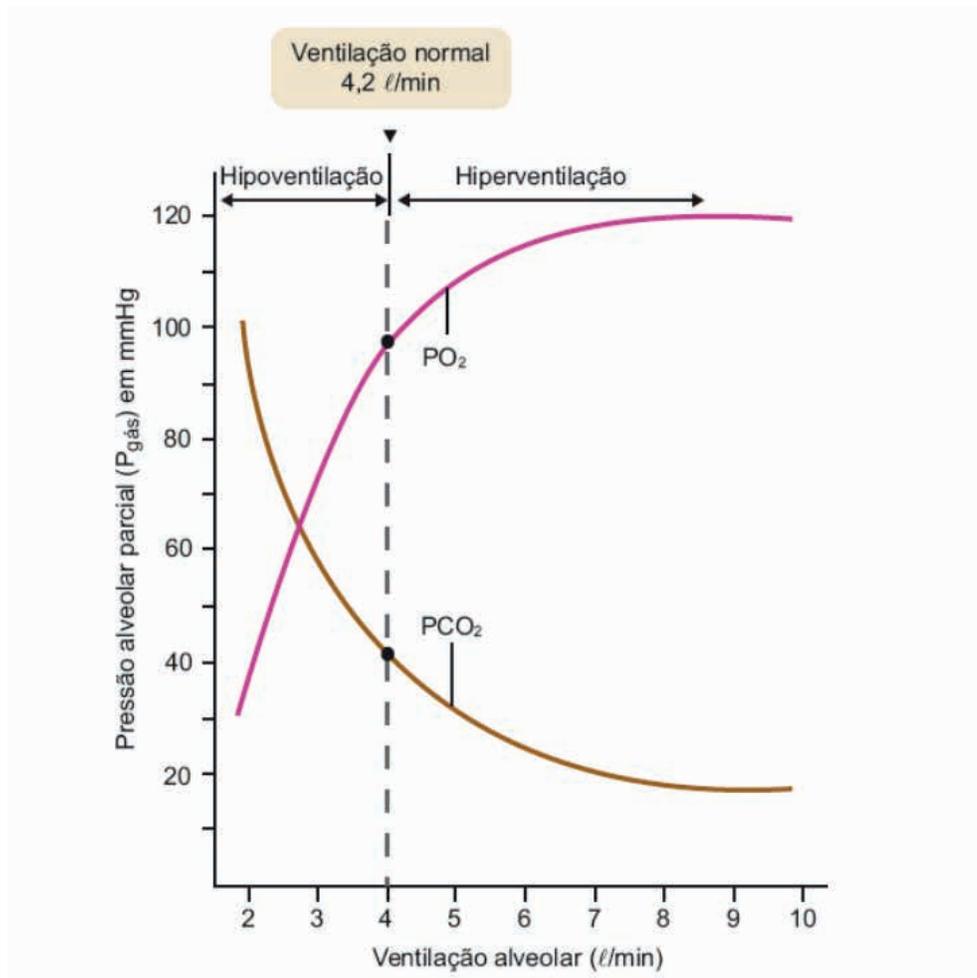
Essas variações no ambiente dos alvéolos são regidas por leis específicas que descrevem o comportamento dos gases. A Lei de Dalton das Pressões Parciais explica como a pressão total exercida por uma mistura de gases é a soma das pressões parciais individuais de cada gás na mistura. A Lei de Henry das Concentrações de Gases Dissolvidos, por sua vez, lida com a solubilidade dos gases em líquidos, como o sangue.

A composição do sangue venoso que retorna dos tecidos é caracterizada por uma baixa pressão de oxigênio (40 mmHg) e uma alta pressão de dióxido de carbono (47 mmHg). No entanto, após o processo de troca de gases nos alvéolos, o sangue arterializado que retorna ao coração esquerdo apresenta pressões de oxigênio e dióxido de carbono semelhantes às do ar alveolar (104 e 40 mmHg, respectivamente).

É importante lembrar que embora o sangue arterial sistêmico que é bombeado pelo ventrículo esquerdo e circula pelos tecidos tenha uma pressão de oxigênio ligeiramente menor (95 mmHg) em comparação com o ar alveolar, isso ocorre devido a um fluxo de shunt, uma pequena fração do fluxo venoso que não passa pelas áreas de troca de gases

nos pulmões e, portanto, não é oxigenado. Essa fração de sangue venoso é resultado da circulação brônquica e coronária, que fornecem sangue a regiões específicas dos pulmões e do coração, respectivamente.

Figura 41: Efeitos da alteração do padrão respiratório sobre as pressões parciais de oxigênio e gás carbônico.



Fonte: CURI, R; PROCÓPIO, J. Fisiologia Básica. 2ª edição. Guanabara Koogan, 2017.

Os alvéolos, comparáveis a balões unidos que possuem capacidade expansiva e contrátil com a respiração, possuem dimensões pequenas, aproximadamente 0,2 mm de diâmetro e suas paredes são extremamente finas, com espessura média de 0,6 mm (variando de 0,2 a 1,5 mm), compõem um ambiente altamente especializado. Essa estrutura compactada é essencial para a troca eficiente de gases durante a respiração.

Cada alvéolo é circundado por uma complexa rede de capilares, conhecidos como capilares alveolares. Esse arranjo proporciona uma área extensa de contato entre o ar presente nos alvéolos e o sangue circulante, facilitando a transferência de oxigênio (O₂) do ar para o sangue e o movimento de dióxido de carbono (CO₂) do sangue para o ar alveolar. Essa interação vital é a base para a oxigenação do sangue e a eliminação dos resíduos metabólicos.

Os capilares alveolares contêm sangue venoso, que passa por eles em um período de tempo extremamente curto, inferior a 1 segundo. Esse rápido fluxo sanguíneo assegura que as trocas gasosas ocorram de forma eficaz nas paredes delicadas dos alvéolos. Essa dinâmica de troca também é observada nas porções terminais dos pulmões, incluindo bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, átrios e alvéolos, todos agrupados como a unidade respiratória. Essa unidade trabalha de maneira coordenada para otimizar a troca de gases em cada inspiração e expiração.

A membrana respiratória, que facilita a difusão dos gases, é composta por diversas camadas, começando no interior do alvéolo e seguindo em direção ao interior do capilar sanguíneo. Essas camadas incluem um líquido que reveste o alvéolo, o epitélio alveolar, a membrana basal epitelial, um espaço intersticial, a membrana basal capilar e o endotélio capilar. Essa estrutura complexa possibilita que os gases movam-se de forma eficaz entre o ar e o sangue.

A área total da membrana respiratória é extensa, cobrindo cerca de 70 m², equivalente a quase metade do tamanho de uma quadra de tênis. Essa vasta superfície proporciona um amplo espaço para as trocas gasosas ocorrerem, garantindo que uma quantidade substancial de oxigênio seja absorvida e que o dióxido de carbono seja expelido em cada ciclo respiratório. O sangue venoso, com um volume de 60 a 140 ml nos capilares pulmonares, é distribuído sobre essa extensa área, formando uma fina camada de sangue. Isso otimiza a transferência de O₂ para a hemoglobina nos glóbulos vermelhos, permitindo que ocorra de maneira rápida e eficiente, essencial para manter o funcionamento adequado do organismo.

A troca de gases nos pulmões ocorre por meio de um processo conhecido como difusão simples, fenômeno explicado pela lei de Fick. Essa lei estabelece que a quantidade de um gás que se difunde por unidade de tempo é diretamente proporcional a três fatores: o coeficiente de difusão do gás, a diferença de pressão parcial do gás e a área da membrana respiratória. No entanto, essa quantidade é inversamente proporcional à espessura da membrana.

A pressão parcial de um gás nos alvéolos pulmonares exerce uma força que impulsiona as moléculas desse gás a se dissolverem primeiro na membrana respiratória e depois no sangue presente nos capilares pulmonares. Esse movimento de difusão pode ocorrer tanto do alvéolo para o sangue quanto do sangue para o alvéolo, dependendo das diferenças nas pressões parciais desses gases entre esses dois locais.

A diferença de pressão parcial de um gás é o fator motriz primordial para a difusão através da membrana respiratória. Por exemplo, no caso do oxigênio (O₂), quando a pressão parcial nos alvéolos é mais alta do que no sangue, ocorre a difusão do O₂ do alvéolo para o sangue. No entanto, no caso do dióxido de carbono (CO₂), o processo é reverso.

O coeficiente de difusão (D) de um gás é influenciado pela sua solubilidade na membrana e, inversamente, pelo seu peso molecular. Apesar de o CO₂ ser uma molécula maior que o O₂, ele se difunde de maneira mais rápida, cerca de 20 vezes mais rápido que o O₂, devido à sua maior solubilidade na membrana. Diversos fatores podem afetar a eficiência das trocas gasosas nos pulmões. Condições como enfisema, fibrose ou edema pulmonar podem reduzir a área e a espessura da membrana, impactando negativamente a intensidade da difusão. A anemia também desempenha um papel, já que a quantidade de hemoglobina nos glóbulos vermelhos diminui, afetando a difusão do O₂.

Em contrapartida, durante atividades físicas, como o exercício, a intensidade da difusão aumenta. Isso acontece devido à maior circulação sanguínea nos pulmões, o que gera uma área de superfície mais expandida e disponível para as trocas gasosas. Esses aspectos são essenciais para compreender a fisiologia das trocas gasosas nos pulmões e como ela pode ser influenciada por diferentes condições e situações.

→ Fluxo sanguíneo nos pulmões

O processo de troca de gases nos pulmões é composto por várias condições que dependem entre si. Inicialmente, a ventilação alveolar, ou seja, a entrada e saída de ar nos alvéolos é crucial, mudanças nesse processo podem ter impactos nos níveis de pressão parcial de oxigênio (PO₂) e dióxido de carbono (PCO₂) nos alvéolos, o que influencia na diferença de pressão que direciona o movimento de gases através da membrana respiratória.

A segunda condição importante é a difusão dos gases através da membrana respiratória. Essa etapa exige que a membrana tenha características adequadas, como espessura apropriada e área de superfície suficiente. Condições médicas como enfisema, fibrose e pneumonia podem prejudicar a integridade dessa membrana e, conseqüentemente, afetar as trocas gasosas.

A terceira condição vital é a perfusão alveolar, ou seja, o fluxo de sangue nos capilares pulmonares. Essa circulação sanguínea deve ser adequada para capturar o oxigênio disponível nos alvéolos. Importante notar que o fluxo sanguíneo é menor no ápice (parte superior) dos pulmões em comparação com a base (parte inferior), devido à pressão arterial pulmonar mais baixa nessa região.

Quando uma pessoa está em pé, ocorre uma diferença de pressão hidrostática entre o ápice e a base dos pulmões. Isso pode levar a um fluxo sanguíneo reduzido no ápice, podendo até causar colapso nos capilares venosos. Durante o exercício, o fluxo sanguíneo pode aumentar, resultando na abertura de redes adicionais de capilares na parte superior dos pulmões. Isso amplia a área de superfície disponível para trocas gasosas e oxigenação do sangue.

Além disso, a rede capilar pulmonar tem uma tendência de reabsorver líquidos, em contrapartida com a rede sistêmica que tende a filtrar. Isso se deve à pressão capilar pulmonar relativamente baixa. Essa dinâmica é essencial para criar um ambiente adequado para as trocas gasosas. No entanto, distúrbios como edema pulmonar podem causar acúmulo de líquido, prejudicando as trocas.

A relação entre ventilação e perfusão é essencial para uma troca de gases eficiente. Essa relação reflete a proporção entre a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo pulmonar. Um equilíbrio adequado é necessário para tornar as trocas gasosas eficientes. Células sensíveis a mudanças químicas desempenham um papel crucial ao regular o diâmetro dos vasos sanguíneos e bronquíolos de acordo com a situação química do sangue para maximizar as trocas gasosas.

Em resumo, o processo de troca de gases nos pulmões envolve a ventilação alveolar, a difusão através da membrana respiratória e a perfusão alveolar. Alterações em qualquer uma dessas etapas podem afetar a eficiência das trocas de gases, afetando os níveis de oxigênio e dióxido de carbono no organismo.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO E GÁS CARBÔNICO

A troca gasosa ocorre nos bronquíolos respiratórios. Eles correspondem à área de transição entre a porção condutora e a respiratória, dado que a constituição de suas paredes é composta basicamente por alvéolos. Esses possuem uma membrana delgada, na qual os gases atmosféricos e sanguíneos podem se difundir. O CO₂ e o O₂ são os gases respiratórios de maior importância. A difusão de gás carbônico e oxigênio, acontece através da membrana respiratória ou pulmonar, que apesar de possuir uma espessura extremamente fina, proporciona a separação entre ar alveolar e sangue capilar.

Os gases se difundem pela membrana respiratória devido a diferença de pressão parcial, uma vez que quando a pressão parcial de um gás é maior em dado ponto, um maior número de moléculas se movem para o local de menor pressão. Dessa forma, o O₂ se difunde dos alvéolos para o sangue dos capilares, pois a pressão parcial desse gás é maior nos alvéolos. Já a difusão do CO₂, segue a mesma dinâmica, porém, a pressão parcial desse gás é maior no sangue e, conseqüentemente, essas moléculas se difundem para os alvéolos.

Diversas condições são determinantes na difusão dos gases por entre a membrana respiratória. Por exemplo, quanto maior a diferença de pressão parcial de um dado gás, mais intensa é a sua difusão. Igualmente, quanto maior a área da membrana respiratória, mais eficiente será o processo de difusão em determinado período de tempo.

Como já foi dito anteriormente, a membrana pulmonar é extremamente fina. Isso possibilita que o sangue venoso que chega aos capilares pulmonares consiga alcançar o equilíbrio em um curto período de tempo com o ar alveolar, de forma que quanto mais fina for a membrana, maior a intensidade de difusão. Além disso, a solubilidade do gás na membrana respiratória também é um fator importante na questão da difusão, tendo em vista que quanto maior a solubilidade, maior será a velocidade com que este se difunde.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO PELA HEMOGLOBINA

O transporte de oxigênio pelo sangue é feito através da hemoglobina, sendo que a estrutura quaternária desta proteína é determinante na afinidade da mesma pelo próprio oxigênio. Isto porque, quando ela se liga a ao O₂, as cadeias beta se aproximam, porém quando o gás se solta elas se afastam. O movimento das cadeias está correlacionado com as alterações no posicionamento do agrupamento do heme. Tendo em vista que quando o grupo heme fica em estado relaxado (R), a ligação com o oxigênio é favorecida, enquanto que o estado tenso (T) diminui a ligação ao O₂.

O transporte de O₂ pela hemoglobina (Hb) é de suma importância para a oxigenação dos tecidos, uma vez que a quantidade de oxigênio dissolvida no plasma não supre as demandas corporais. A fração de hemoglobina na forma de oxi-hemoglobina é representada pela porcentagem de saturação, que é obtida pela quantidade de O₂ ligada à Hb, dividida pela quantidade máxima possível de ligação do O₂ à hemoglobina.

O percurso do oxigênio dos alvéolos até as células teciduais é descrito da seguinte forma: Inicialmente, o gás oxigênio se difunde dos alvéolos para o sangue pulmonar, subsequentemente, o O₂ segue pelas artérias até os capilares teciduais. Por último, ocorre a difusão do oxigênio dos capilares para as células teciduais. Essa cadeia de eventos é causada pela diferença de pressão parcial, pois ela é a responsável por estabelecer a direção da difusão, que orienta a movimentação dos gases da região de maior pressão para a de menor pressão parcial.

O O₂ se liga ao grupo heme da molécula de hemoglobina. Essa associação é frouxa e reversível, sendo que, quando as hemácias passam por uma região com baixa pressão parcial de O₂ como, por exemplo, nos capilares teciduais, o oxigênio se dissocia da hemoglobina, mas se as hemácias seguirem por uma região com alta PO₂, como nos capilares pulmonares, o O₂ se liga à hemoglobina. Esse mecanismo exemplifica o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos.

CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO OXIGÊNIO DA HEMOGLOBINA

A curva de dissociação do oxigênio da hemoglobina trata-se de uma curva em forma de S, que representa a quantidade de O₂ preso à hemoglobina em função da pressão parcial de O₂. Ela estabelece a relação entre a capacidade de armazenamento e o transporte de oxigênio. Dessa forma, a quantidade de hemácias determina o transporte de oxigênio e a sua disponibilidade aos tecidos.

Alguns fatores afetam a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio. Esses coeficientes, por sua vez, são resultantes da atividade metabólica dos tecidos, vide que eles não apresentam somente alta demanda de oxigênio, mas também elevam a temperatura corporal, produzem grande quantidade de CO₂ e promovem a diminuição do pH. A hemoglobina é sensível a esses três fatores e a concentração de 2,3- difosfoglicerato (2,3-DPG). Eles agem diminuindo a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, conseqüentemente, maior quantidade de O₂ é liberada nos tecidos. Esse mecanismo é causado pelo efeito desses fatores sobre o equilíbrio entre os estados T e R da hemoglobina, reduzindo a afinidade no estado T. Além disso, a ação desses componentes implica diretamente sobre a curva de dissociação, que passa a representar o aumento da liberação de oxigênio, por meio, do desvio para a direita, que ocorre por: aumento de íons hidrogênio, aumento da concentração de CO₂, elevação da temperatura e aumento do DPG.

O mecanismo dos fatores que provocam o desvio da curva de dissociação para a direita são descritos da seguinte forma: a elevação da temperatura causa a dissociação do O₂ da Hb, uma vez que altas temperaturas causam modificação conformacional na proteína e, conseqüentemente, a liberação do O₂ é facilitada; a acidez decorrente do aumento da concentração dos íons H⁺ e ou CO₂, promove a modificação da conformação da molécula de hemoglobina, diminuindo sua afinidade ao O₂; o DPG reduz a afinidade do O₂ à hemoglobina somente em adultos. Ele se liga a cavidade central formada pelas duas cadeias beta da proteína, desestabilizando a ligação desta com o O₂.

O oxigênio não é o único gás que consegue se ligar a Hb, monóxido de carbono, óxido nítrico, gás sulfídrico e dióxido de carbono também podem ligar-se a essa proteína. A afinidade do CO pela Hb, por exemplo, é cerca de 200 vezes maior do que a do O₂, de maneira que isso resulta na diminuição da capacidade do oxigênio e envenenamento, podendo levar à morte. Outro efeito tóxico do CO, reside no fato de que ele é um ligante da Hb e desvia a curva de dissociação para a esquerda, de forma que quando a hemoglobina alcança os capilares teciduais no envenenamento por CO, a afinidade da ligação ao O₂ é tão elevada que não permite que o oxigênio seja liberado nos tecidos .

Já o monóxido de carbono, em elevadas concentrações, se liga a aminoácidos não protonados da hemoglobina para formar um composto conhecido como carbamino. Isso concorre na mudança da conformação da hemoglobina e redução da sua afinidade pelo O₂. Assim a elevação da PCO₂ causa a liberação de O₂ nos tecidos periféricos, sendo que,

esse processo ocorre naturalmente nos tecidos devido a atividade metabólica dos tecidos. Porém, o inverso também é válido, uma vez que o aumento da PO_2 causa a liberação de CO_2 da hemoglobina. Esse último, ocorre nos pulmões.

TRANSPORTE DE CO_2 NO SANGUE

O transporte de CO_2 pode ser feito de três maneiras: dissolvido no plasma, na forma de bicarbonato e componentes carbamino. Cerca de 5% do CO_2 é encontrado na forma de gás no sangue arterial, enquanto que o bicarbonato pode ser formado de três maneiras. A primeira consiste na dissociação do ácido carbônico em bicarbonato e íons hidrogênio. A segunda é mediada pela enzima anidrase carbônica, que catalisa a combinação do CO_2 com OH^- . Na terceira, ocorre a associação entre o carbonato e o íon hidrogênio. O bicarbonato representa 90% do total de CO_2 transportado no sangue .

O componente carbamino tem como principal componente o carbamino hemoglobina, uma vez que o CO_2 reage de forma rápida e reversível com os aminoácidos livres da hemoglobina. Os elementos carbamino correspondem a cerca de 5% do CO_2 , no sangue arterial .

O total de CO_2 transportado no sangue é dependente de três elementos: PCO_2 , pH e PO_2 . O aumento da concentração de CO_2 implica diretamente na redução do pH. Já a relação entre a concentração total de CO_2 e a PCO_2 é praticamente linear. Por outro lado, a concentração de CO_2 e a PO_2 , possuem uma relação inversa, tendo em vista que a concentração de monóxido de carbono aumenta quando a PO_2 diminui. Esse evento é conhecido como efeito Haldane. Assim, quando o sangue passa pelos capilares periféricos e libera O_2 , a capacidade de transportar CO_2 diminui. O inverso também é válido, ou seja, quando o sangue passa pelos capilares pulmonares e o O_2 liga-se à hemoglobina, a capacidade de transportar CO_2 diminui.

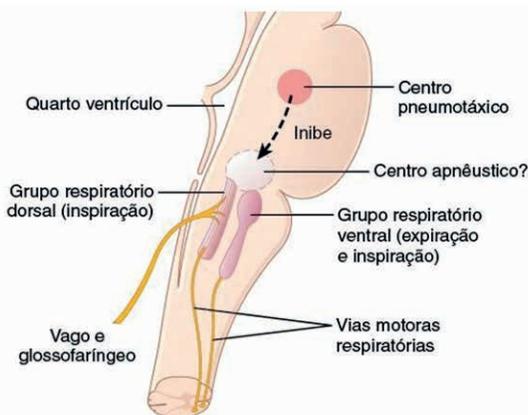
REGULAÇÃO DA RESPIRAÇÃO

A ação do sistema nervoso ajusta a intensidade da ventilação alveolar de acordo com as demandas do corpo, alterando-se as pressões de oxigênio (pO_2) e dióxido de carbono (pCO_2) no sangue arterial. A “ideia” organismo é a manutenção da homeostasia, alterando o mínimo possível a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial.

Centro Respiratório

Localiza-se no Tronco Encefálico (na ponte e no bulbo). É composto por quatro grupos neuronais. Três deles têm função respiratória primordial e o outro grupo atua apenas durante momentos de apneia (Figura 42).

Figura 42: Localização dos grupos neuronais que compõem o centro respiratório e a relação entre eles.



Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Grupo Respiratório Dorsal (GRD)

Localiza-se na **porção dorsal do bulbo** e sua maior parte localiza-se no interior do **núcleo do trato solitário (NTS)**. É responsável pela inspiração, seja ela tranquila, na qual apenas ele atua ou não, na qual precisa do auxílio do Grupo respiratório ventral (figura 43).

O NTS é a terminação sensorial dos nervos vago, glossofaríngeo e facial, que transmitem impulsos nervosos para o centro respiratório principalmente a partir de quimiorreceptores periféricos e outros tipos de receptores pulmonares. A partir da percepção sensorial recebida pelo NTS, ele é capaz de “avisar” o GRD, por meio de impulsos nervosos, da necessidade de aumentar ou diminuir a ventilação.

Descargas inspiratórias rítmicas no GRD

A inspiração é realizada de maneira **rítmica**, devido às descargas rítmicas geradas pelo GRD, de maneira semelhante ao nodo sinusal presente no coração. Promove-se assim a continuidade da contração diafragmática nesse processo, no caso da inspiração tranquila, envolvendo outros músculos na inspiração forçada.

Sinal inspiratória em “rampa”

A ventilação, a partir do estímulo do GRD é realizada em aspecto de “rampa”, em que são inspirados, em média, 500 ml em 2 segundos, gerando-se a rampa inspiratória. Nesse momento, em que a quantidade de ar necessária para a inspiração já está nas vias aéreas, o CP realiza o bloqueio de rampa, promovendo o relaxamento diafragmático a partir de um processo passivo, que leva em média 3 segundos. O ciclo respiratório dura, assim, 5 segundos.

Em um processo de **respiração forçada** (figura 44), a demanda de ar pelo organismo aumenta. Assim, a inspiração do volume de ar necessário é realizada pelo GRD, com auxílio do **Grupo Respiratório Ventral (GRV)**. Há, da mesma forma, a inibição da rampa pelo CP (figura 45). A expiração, entretanto, é realizada pelos músculos diafragma, intercostal interno e reto-abdominal.

Tem-se duas formas de controle da inspiração:

1. Controle da velocidade do aumento do sinal em rampa: o volume inspirado é adquirido em um tempo menor. Pode haver a atuação do GRV (a fim de expirar o ar contido anteriormente nos pulmões).
2. Controle do ponto limítrofe da interrupção súbita da rampa: mudança do ponto de inibição da rampa de inspiração.

Grupo Respiratório Ventral (GRV)

Localiza-se na parte ventrolateral do bulbo. Os neurônios desse grupo permanecem totalmente inativos durante a respiração normal e tranquila, sendo responsável pela inspiração e expiração forçadas, a partir do estímulo do GRD.

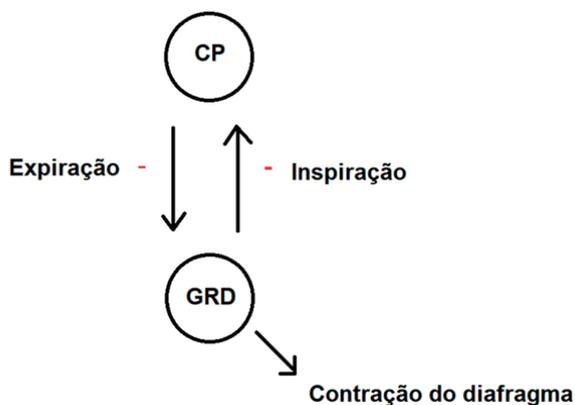
Centro Pneumotáxico (CP)

Localiza-se na porção dorsal superior da ponte e tem a função de controlar a frequência e amplitude respiratória, limitando a inspiração. Transmite sinais para a área inspiratória. Atua no desligamento da rampa inspiratória.

Centro Apnêustico

Trabalha durante a apneia, no momento em que cessa a inspiração. Cabe destacar que não se sabe exatamente se essa é a função desta estrutura.

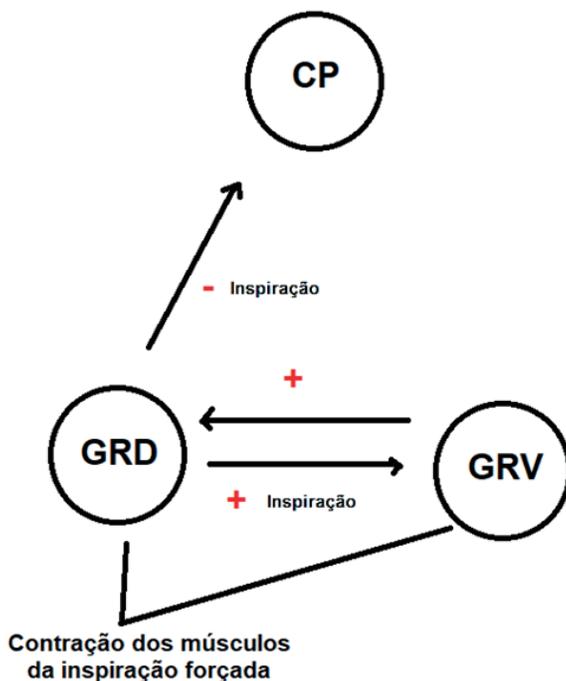
Figura 43: Esquema ilustrativo da respiração tranquila



Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: Durante a inspiração o GRD inibe o CP, que é aquele que bloqueia a rampa. Ao mesmo tempo, o GRD promove a contração diafragmática.

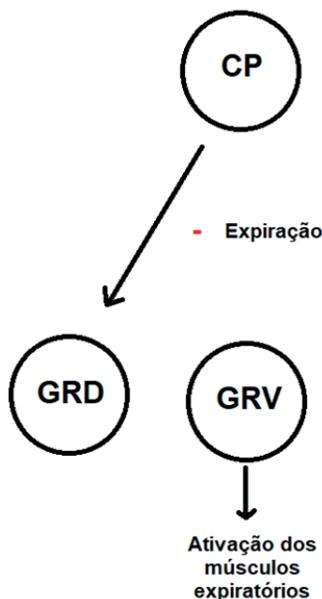
Figura 44: Esquema ilustrativo da respiração forçada



Fonte: elaborado pelos autores.

Legenda: Durante a inspiração o GRD inibe o CP, e a partir do momento que percebe que sua atividade não será suficiente para a ventilação, ativa o GRV, que envia impulsos em resposta ao GRD. Ambos enviam potenciais de ação aos músculos inspiratórios.

Figura 45: Esquema ilustrativo da expiração



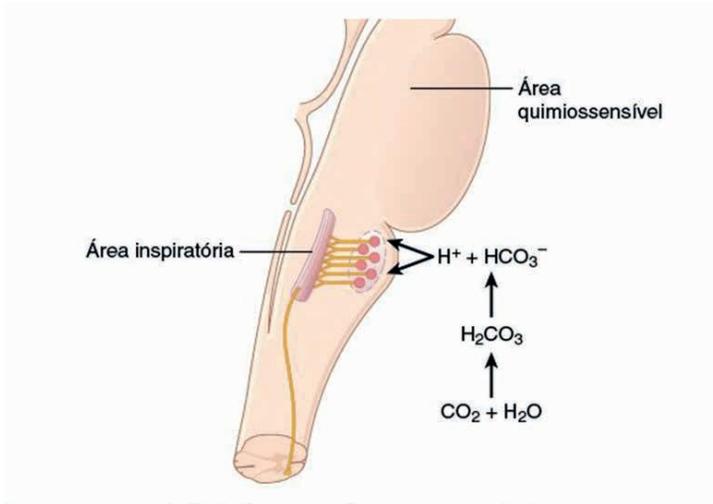
Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: A fim de que ocorra a expiração, o GRD para de inibir o CP, que torna-se capaz de bloquear a rampa inspiratória. Nesse momento, GRV nota o fim da inspiração e envia um potencial de ação a fim de ativar os músculos expiratórios, gerando-se o processo ativo de expiração.

Controle químico da respiração

Realizado a partir das concentrações de gás carbônico, hidrogênio e gás oxigênio do sangue, mensurados a partir dos quimiorreceptores do leito arterial, presentes, em regiões como a bifurcação carotídea. Há também quimiorreceptores na região, em uma área chamada quimiossensível, a 0,2mm da superfície ventral do bulbo (figura 46). Acredita-se que essa região só se ative diretamente a partir das altas concentrações de hidrogênio, íons que, entretanto, não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Com isso, o gás carbônico, em reação com a água, gera ácido carbônico e libera íons hidrogênio, os quais excitam os neurônios da área quimiossensível, que envia um potencial de ação para o GRD a fim de desencadear uma respiração forçada.

Figura 46: Área inspiratória quimiossensível do bulbo

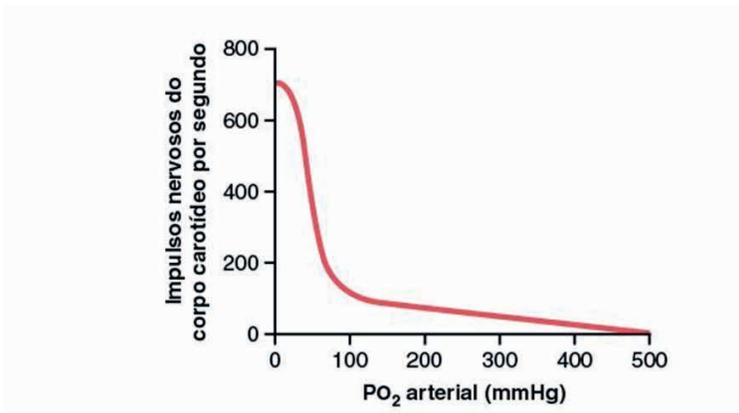


Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Legenda: Há nesta imagem a representação da área quimiossensível, que localiza-se no bulbo, em contato com a área inspiratória. Na imagem acima a legenda escrita aponta, incorretamente, para a região do mesencéfalo.

Redução do oxigênio arterial estimula os quimiorreceptores (figura 47 e 48).

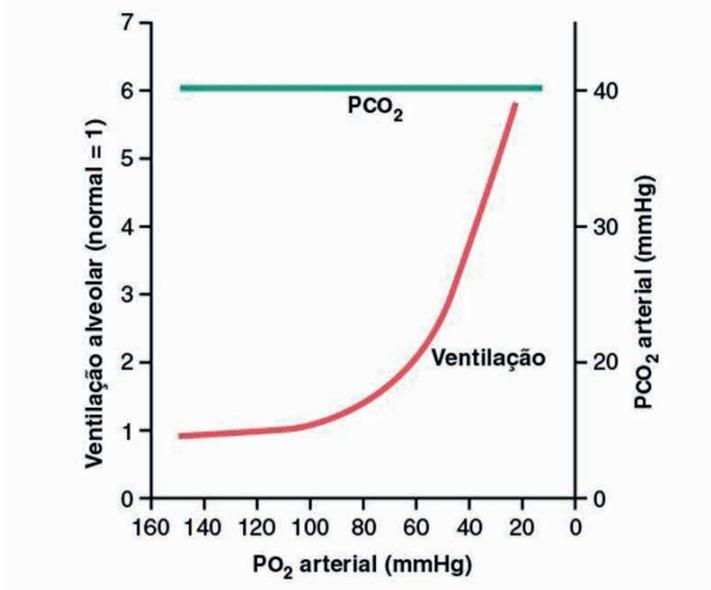
Figura 47: Relação entre pO_2 e o envio de impulsos nervosos do corpo carotídeo ao bulbo



Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Legenda: O corpo carotídeo nota o aumento da concentração de gás carbônico no sangue e envia impulsos nervosos para o centro respiratório no bulbo, a fim de aumentar a ventilação e eliminar o excesso de CO_2 . Nota-se que o aumento da pressão de gás oxigênio diminui a quantidade de impulsos nervosos recebidos pelo corpo carotídeo, visto que nesse contexto, a proporção gás carbônico sanguínea encontra-se reduzida.

Figura 48: Relação entre a ventilação e as pressões de gás oxigênio e gás carbônico



Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Legenda: Considerando-se uma pCO₂ constante, a redução pO₂ gera o aumento da ventilação alveolar.

BIOQUÍMICA

Hemoglobina e Mioglobina

Transporte de Oxigênio

Conforme observado nos estudos prévios, o **oxigênio** é uma substância essencial para diversos processos metabólicos no organismo humano, como por exemplo na cadeia transportadora de elétrons. O ser humano, logicamente, obtém seu oxigênio pelo processo da respiração pulmonar, onde ocorrem os processos de **trocas gasosas**, descritos acima. Entretanto, apenas esse processo não é suficiente. Faz-se necessário o **transporte** desta substância vital dos pulmões para as demais estruturas corporais.

Em uma primeira análise, bastaria dissolver o oxigênio molecular (O₂) no sangue e transportá-lo pelo corpo. Entretanto, o oxigênio molecular apresenta uma estrutura relativamente **apolar**, apresentando solubilidade **insuficiente** para satisfazer as demandas metabólicas corporais. Logo, para solucionar essa questão, o organismo humano utiliza das proteínas **globinas** para **captar, transportar e liberar** moléculas de oxigênio pelos tecidos. Nos seres humanos, existem pelo menos **quatro** tipos principais de globinas:

- **Hemoglobina:** A principal e mais conhecida, essa proteína é responsável por **armazenar e transportar** oxigênio pelo **sangue**. A hemoglobina é formada por **quatro subunidades proteicas**, sendo **duas α** e **duas β** , nas crianças e adultos ou **duas α** e **duas γ** , nos **fetos**.
- **Mioglobina:** Essa proteína está presente nos **músculos**, sendo importante principalmente para **armazenar** oxigênio para ser liberado em casos de demanda metabólica ou isquemia.
- **Neuroglobina:** Está presente no cérebro, sendo importante para **proteger** o cérebro de eventuais quadros de hipóxia ou isquemia.
- **Citoglobina:** Está presente em algumas células, sem função conhecida.

As proteínas supracitadas, todavia, não são capazes de transportar moléculas de oxigênio por conta própria de forma significativa. Para isso, utilizam de um **grupo prostético** (substância associada a uma proteína que é vital para sua função), o **grupo heme**.

Grupo Heme

Como o oxigênio não pode ser transportado facilmente por compostos totalmente proteicos, a estratégia utilizada pelo organismo é **associá-lo** a um íon de **ferro**, de onde pode ser facilmente removido, quando for necessário. Entretanto, não seria admissível a presença de íons de ferro livres circulantes pelo sangue, já que isso provocaria a formação de **espécies reativas de oxigênio** que poderiam danificar diversos tecidos corporais. Logo, o ferro deve ser estabilizado através do grupo **heme**, que, por meio de sua estrutura, estabiliza o ferro e garante sua correta funcionalidade.

O grupo heme é formado por uma complexa estrutura orgânica que forma um **anel tetrapirrólico**, criando uma **protoporfirina**. A essa protoporfirina se liga um íon de **Fe⁺²**, que se posiciona no centro de seu anel. O ferro deve sempre ser mantido no estado +2, uma vez que o Fe⁺³ não se liga ao oxigênio. Dentro do grupo que agora se denomina **porfirina**, o íon Fe⁺² é capaz de realizar **seis ligações de coordenação**. **Quatro** destas são utilizadas para ligar o ferro à estrutura do heme, por meio dos átomos de nitrogênio. Uma outra ligação é realizada com um aminoácido da **globina** à qual o heme está relacionada. Por fim, a última ligação é reservada para realizar uma ligação **reversível** com moléculas de O₂.

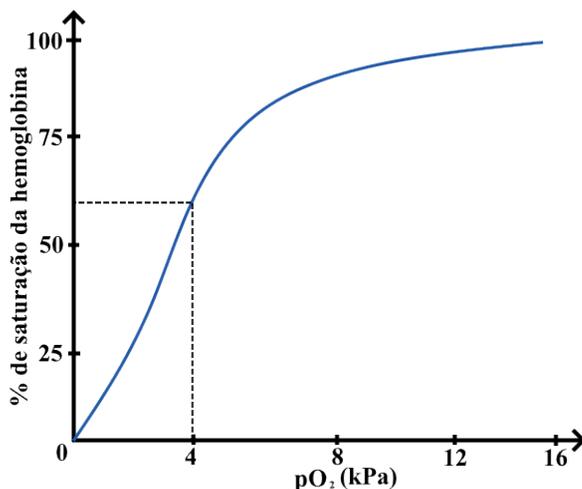
Cada **subunidade** da molécula de hemoglobina contém **um** único grupo heme. Logo, a hemoglobina contém 4 grupos heme e é capaz de transportar **quatro moléculas de O₂ de forma simultânea**. A mioglobina, por sua vez, se liga apenas a um grupo heme, armazenando uma molécula de O₂ por vez. A molécula de **monóxido de carbono (CO)** possui **maior afinidade ao ferro do grupo heme do que o oxigênio**, se ligando de forma **irreversível** a ele. Logo, o CO é **altamente tóxico** para o ser humano e a maioria dos animais vertebrados.

Mecanismos complexos e interessantes governam como que a hemoglobina (e o heme) coordenam o transporte e armazenamento de oxigênio. Esses mecanismos envolvem a manipulação da ligação reversível entre o ferro e o oxigênio, a fim de garantir que o oxigênio se ligue à hemoglobina no momento correto e se desprenda em um ponto oportuno.

Afinidade e Sensibilidade ao Oxigênio

Dois conceitos são fundamentais para a compreensão dos mecanismos que possibilitam o transporte de oxigênio pelas globinas: a capacidade dessas proteínas de variar sua **afinidade** pelo O_2 conforme a **concentração** dessa molécula em suas intermediações. Esse conceito é denominado **sensibilidade** ao oxigênio. Basicamente, quanto **maior** a concentração de oxigênio nos arredores das globinas, **maior a afinidade dessas proteínas** pelo O_2 , e quanto **menor** essa concentração, **menor a afinidade**. Isso permite que as globinas **captam** oxigênio em regiões ricamente oxigenadas, como os **pulmões** e o libere quando em regiões menos oxigenadas, como nos **tecidos periféricos**. Analisaremos, agora, como as duas principais globinas humanas, mioglobina e hemoglobina efetivam essa transferência.

Figura 49: Curva de saturação da hemoglobina



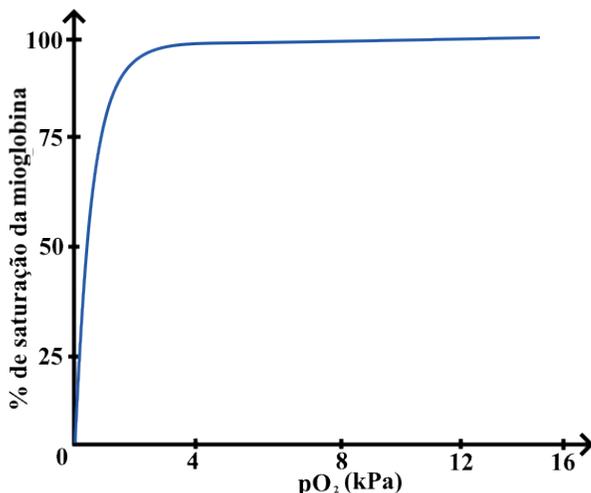
Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Curva de saturação da hemoglobina, em condições normais. A “saturação de hemoglobina” refere-se ao percentual das moléculas de Hb que estão saturadas com oxigênio, em determinada pressão parcial (quantidade de oxigênio dissolvida no meio). Por exemplo, em $pO_2 = 4$ kPa, aproximadamente 60% das moléculas de hemoglobina estarão saturadas com O_2 .

A mioglobina apresenta alta afinidade pelo oxigênio que praticamente não se

altera com as alterações na quantidade de oxigênio em seus arredores. Logo, apresenta baixa **sensibilidade** às mudanças na concentração de oxigênio. A mioglobina apenas permitirá a liberação de oxigênio em situações de hipóxia e o captará assim que estiver disponível, agindo como uma “reserva de emergência” do músculo. Como a mioglobina não libera facilmente o O_2 a ela ligado, ela seria uma precária proteína de transporte de O_2 .

Figura 50: Curva de saturação da mioglobina



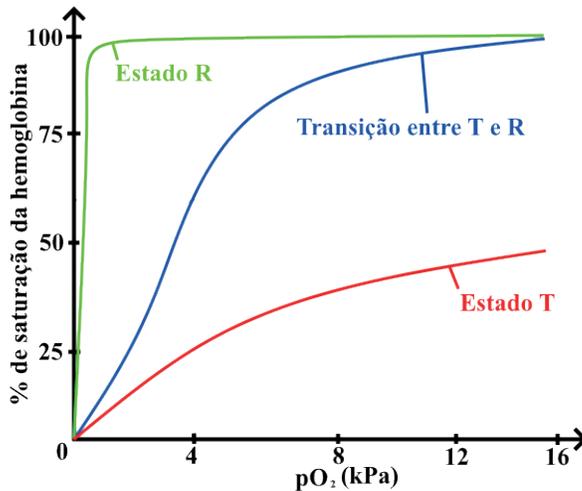
Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Curva de saturação da mioglobina, em condições normais. Repare que a saturação da mioglobina é muito mais intensa do que da hemoglobina, devido à sua maior afinidade por O_2 . Na mesma pressão utilizada como exemplo na figura anterior (4 kPa), a mioglobina encontra-se praticamente 100% saturada.

A **hemoglobina**, por sua vez, apresenta capacidade de se **sensibilizar** e de modificar a sua estrutura a fim de **captar oxigênio** quando este estiver disponível (nos pulmões, por exemplo) e **liberá-lo** quando for necessário, a fim de manter **constante** a pressão parcial de O_2 (quantidade de O_2 dissolvida no sangue). Essa modificação gera **dois estados da molécula de hemoglobina**:

- **Um estado de alta afinidade por oxigênio** (estado “**R**”), também denominado **oxiemoglobina**. Esse estado é mais instável e, por esse motivo, permite uma interação mais forte com as moléculas de O_2 , nos pulmões, a fim de estabilizá-lo.
- **É um estado de baixa afinidade pelo oxigênio** (estado “**T**”), também chamado de **desoxihemoglobina**. Esse estado já se encontra estável, não necessitando das moléculas de O_2 para estabilizá-lo.

Figura 51: Curva sigmoide da hemoglobina



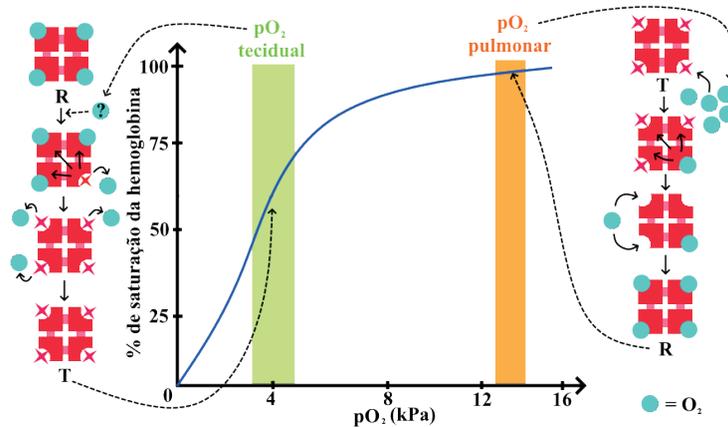
Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Explicação da determinação da curva sigmoide de saturação da hemoglobina. Repare como que o estado R apresenta afinidade ao O₂ similar à mioglobina, enquanto que a afinidade do estado T é bem menor. Como a hemoglobina muda entre esses dois estágios, sendo mais próxima ao estado R em altas concentrações de O₂ e do estado T em baixas concentrações, a curva resultante apresenta um formato sigmoide, “em S”.

A mudança de um estado para um outro é parcialmente explicada pela **cooperatividade** entre as subunidades da hemoglobina. Basicamente, as quatro subunidades da hemoglobina são intimamente conectadas entre si, capazes de induzir mudanças conformacionais nas estruturas das demais subunidades. Assim que uma subunidade da hemoglobina se liga a uma molécula de O₂, ela **induz mudanças conformacionais** nas demais subunidades, tornando-as mais **instáveis** e **aumentando a afinidade delas pelo O₂**, criando, assim, o estado R. Por um outro lado, assim que alguma molécula de O₂ saia de uma subunidade da hemoglobina, essa subunidade induz mudanças conformacionais que tornam as outras subunidades mais estáveis e **com menor afinidade pelo O₂**, criando o estado T e favorecendo a liberação de oxigênio da hemoglobina. Como as próprias subunidades da hemoglobina provocam essas mudanças, esse processo é denominado **modulação alostérica homotrópica**.

Aplicando-se os conceitos acima na mecânica circulatória, é possível concluir que, nos pulmões, a **hemoglobina** encontra-se no estado de **alta afinidade (R)**, **carregando-se** de O₂. A hemoglobina saturada com oxigênio é então liberada para a corrente sanguínea. Conforme a quantidade de oxigênio disponível (*pressão parcial de O₂*) cai (nos tecidos periféricos), o oxigênio se desprende da hemoglobina, a fim de manter a oxigenação tecidual. A hemoglobina é então convertida ao estado de **baixa afinidade (T)**, o que facilita esse processo de liberação de O₂. Por fim, a hemoglobina retorna ao pulmão, onde se depara com altas concentrações de O₂, favorecendo a ligação O₂-hemoglobina e transição para o estado R, reiniciando o processo.

Figura 52: Transição entre os estado Re T



Fonte: elaborado pelos autores

Legenda: Transição entre os estados R e T da hemoglobina, em função da variação da pO₂. Repare que, nessa figura ilustrativa, onde a transição R → T está representada do lado esquerdo e a T → R, do lado direito, as subunidades da hemoglobina são capazes, de forma coordenada, a provocar mudanças conformacionais nas outras subunidades. A bola azul representa o O₂ e os quadrados vermelhos, as subunidades da hemoglobina. As estrelas vermelhas representam locais de interação Hb-O₂ que estão inibidos, exigindo uma maior pO₂ para efetivarem a ligação hemoglobina-oxigênio, como no caso da pO₂ pulmonar.

CO₂ e Efeito Bohr

Além do mecanismo explicado acima, outras substâncias podem afetar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, provocando a absorção ou liberação de O₂ por essa proteína. **Moléculas de CO₂ e íons H⁺** podem também ser transportados pela hemoglobina. Quando essas moléculas se ligam à hemoglobina, provocam mudanças conformacionais que **reduzem a afinidade da hemoglobina pelo O₂**, favorecendo sua **liberação** dessa proteína. Isso é útil, já que, em situações de hipóxia, altas quantidades de CO₂ e H⁺ podem estar presentes nos tecidos. Nessas circunstâncias, essas substâncias agem como um “alerta” que provoca maior liberação de O₂ no tecido, garantindo sua oxigenação. Esse mecanismo é conhecido como **Efeito Bohr**. A presença do H⁺ na hipóxia pode ser explicada pelos mecanismos de transporte de CO₂ no corpo humano:

O CO₂ é **mais solúvel em água do que o O₂**. Entretanto, essa solubilidade ainda não é suficiente para todo o transporte dessa molécula pelo corpo. Quando o CO₂ entra nas hemácias, ele é combinado com água pela enzima **anidrase carbônica**, formando ácido carbônico (H₂CO₃). O ácido carbônico dissocia-se prontamente em **bicarbonato (HCO₃⁻)** e íons hidrogênio (H⁺). A grande maioria do CO₂ é transportada na forma de **bicarbonato dissolvido no plasma**, mas cerca de 20% do CO₂ é transportado através dos **grupo amino-terminais da hemoglobina**. Como a reação supracitada produz íons H⁺, **altas concentrações de CO₂ diminuem o pH sanguíneo**. Portanto, devido ao efeito Bohr, é possível concluir que **a redução no pH tecidual diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio**, gerando uma **maior liberação de O₂ para o tecido**, a fim de restabelecer a homeostasia.

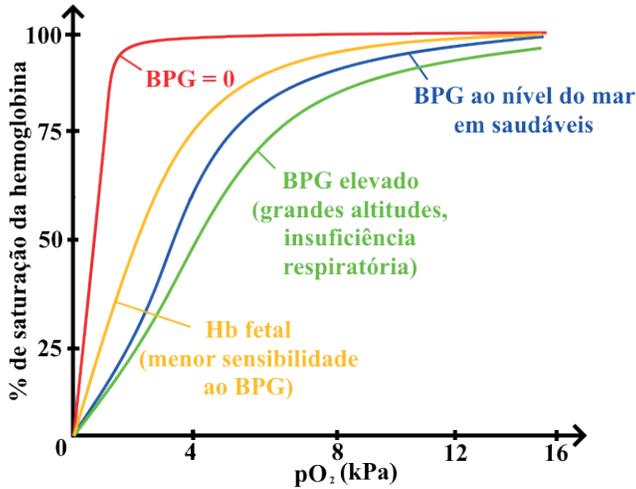
2,3-bifosfoglicerato

O 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG, BPG ou DPG) é uma substância advinda da **glicólise** que está presente em altas concentrações nos eritrócitos. A hemoglobina contém um **sítio de regulação alostérica** ao qual o BPG se liga, gerando uma **redução considerável da afinidade da hemoglobina pelo O_2** . Essa ação da BPG é **vital** para o funcionamento da hemoglobina, já que, sem ela, a hemoglobina seria tão afim ao O_2 quanto a mioglobina, o que inviabilizaria o transporte de oxigênio, já que esse ficaria preso à hemoglobina, não sendo liberado aos tecidos. O BPG age como **modulador alostérico heterotrópico negativo** da hemoglobina.

Uma função curiosa do BPG é adaptar a afinidade da hemoglobina às condições de oxigenação às quais o organismo está submetido. Em casos onde exista pouco oxigênio ambiental (como em altas altitudes, por exemplo) ou prejuízos respiratórios, a **produção de BPG aumenta**, o que **reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio**, favorecendo sua liberação para os tecidos e compensando a baixa disponibilidade de oxigênio externo.

Por fim, outra função importante do BPG é possibilitar a oxigenação fetal. O feto precisa obter oxigênio do sangue materno, através das trocas gasosas que ocorrem na placenta. Para que isso seja possível, **a hemoglobina fetal deve ter maior afinidade por O_2 do que a materna**. Para a efetivação desse processo, a hemoglobina do feto é formada por **duas subunidades alfa e duas gama ($\alpha_2\gamma_2$)**. A presença das subunidades gama ao invés das subunidades beta **reduz a sensibilidade da hemoglobina fetal ao BPG, reduzindo sua eficácia**. Como o BPG reduz menos a sensibilidade pelo O_2 da hemoglobina fetal, essa possui **maior afinidade por O_2 do que a hemoglobina materna**. Logo, na placenta, a tendência natural é que o oxigênio passe do sangue materno para o fetal, seguindo esse mecanismo.

Figura 53: Efeito BPG



Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Efeito do BPG sobre a afinidade da hemoglobina pelo O₂. Repare que, na ausência de BPG, a curva de saturação da hemoglobina seria similar à mioglobina. No caso de grandes altitudes, perceba que, para uma mesma pressão parcial de O₂, a porcentagem de saturação da hemoglobina é menor em relação ao BPG em nível do mar. Isso é consequência de uma maior liberação de oxigênio pela hemoglobina, nessas circunstâncias, provendo maior oxigenação tecidual.

Anemia falciforme: A anemia falciforme é uma doença genética caracterizada pela forma estranha (em foice) das hemácias. Essa forma estranha é causada por uma mutação que gera um defeito na produção da hemoglobina, onde um aminoácido é trocado por outro (Glutamato por Valina) na cadeia beta, mudando o formato de toda a proteína, que passa a formar agregados de moléculas, formando fibras insolúveis estranhas que eventualmente deformam toda a célula, arruinando sua capacidade de transportar O₂ e favorecendo a formação de trombos, além de outras consequências clínicas.

Metabolismo do Grupo Heme

As hemácias, principais células responsáveis pelo transporte corporal de O₂, são **anucleadas**, e apresentam **baixa atividade de síntese proteica** e de outras substâncias. Durante a formação dos eritrócitos, ocorre a síntese intensa de hemoglobina, através de mecanismos normais de transcrição e tradução proteica. O grupo **heme**, todavia, por conta de sua peculiar estrutura química, apresenta um processo único de síntese, realizado por praticamente todas as células corporais, já que, além do transporte de oxigênio, o grupo heme é ainda utilizado em várias reações químicas, por várias enzimas diferentes, como por exemplo o *citocromo c*.

Após o ciclo de vida das hemácias, grandes quantidades de hemoglobina e, em consequência, heme são liberadas ao meio externo. Esse heme livre, se não for rapidamente

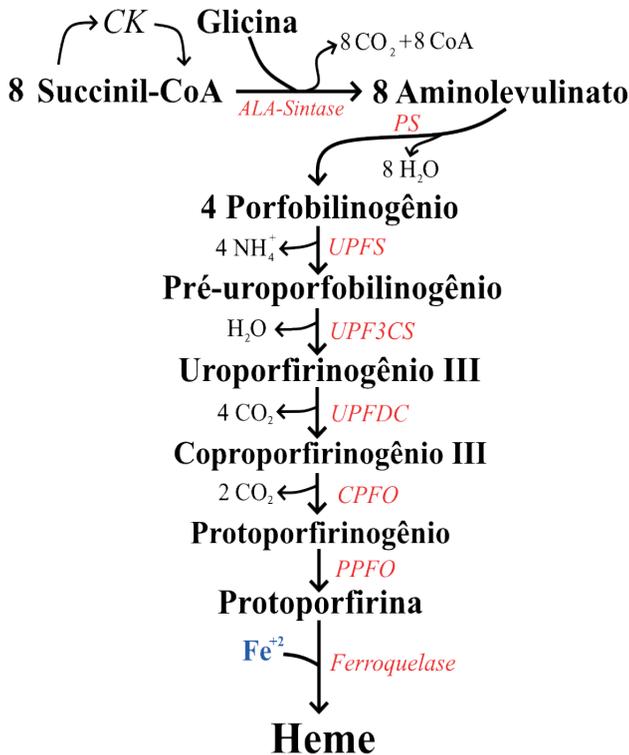
metabolizado, poderá levar à formação de **espécies reativas de oxigênio**, danificando outros tecidos corporais, especialmente frente à exposição à luz solar. Esse mecanismo de degradação também é peculiar e será detalhado abaixo.

Síntese do grupo heme

A síntese do heme ocorre em um processo que depende tanto de enzimas mitocondriais como citosólicas, sendo realizada nesses dois ambientes. A via de síntese do grupo heme é a seguinte:

1. O **Succinil-CoA**, intermediário do **ciclo de Krebs**, é combinado com **glicina**, o aminoácido mais simples, pela enzima **aminolevulinato-sintase** (ALA-sintase), formando Aminolevulinato (ALA). Essa é a principal etapa regulada do processo.
2. 8 moléculas de ALA são condensadas em 4 moléculas de **Porfobilinogênio** pela **porfobilinogênio-sintase**.
3. As 4 moléculas de porfobilinogênio são condensadas pela **uroporfirinogênio-sintase**, formando uma estrutura semelhante a um anel não fechado, o **Pré-uroporfirinogênio**.
4. O “anel” formado é então fechado pela enzima **uroporfirinogênio III-cossintase**, formando uma estrutura em anel fechado, o **Uroporfirinogênio III**.
5. O Uroporfirinogênio III é convertido a **Coproporfirinogênio III**, pela enzima **uroporfirinogênio-descarboxilase**.
6. O coproporfirinogênio III é convertido a **Protoporfirinogênio** pela **coproporfirinogênio-oxidase**.
7. O protoporfirinogênio é convertido a Protoporfirina pela **protoporfirinogênio-oxidase**. A protoporfirina é equivalente ao grupo heme sem o íon ferro.
8. Por fim, a protoporfirina recebe um íon **Fe⁺²** pela enzima **ferroquelatase**, formando o **Heme**, uma porfirina.

Figura 54: Síntese do grupo heme



Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: CK: Ciclo de Krebs; CoA: Coenzima A; ALA-Sintase: Aminolevulinato-sintase; PS: porfobilinogênio-sintase; UPFS: uroporfirinogênio-sintase; UPF3CS: uroporfirinogênio III-cossintase; UPFDC: uroporfirinogênio-descarboxilase; CPFO: coproporfirinogênio-oxidase; PPFO: protoporfirinogênio-oxidase.

Regulação da via: A síntese do heme é basicamente controlada pela quantidade da enzima ALA-sintase disponível para a síntese de aminolevulinato. No corpo, existem duas principais isoformas dessa enzima, cada uma com seus mecanismos de regulação:

- **ALA-Sintase 1:** Presente em **todos os tecidos**. Nesse caso, a presença do grupo heme em altas concentrações **inibe os fatores de transcrição responsáveis pela síntese dessa enzima**, evitando o acúmulo excessivo de heme ou sua falta.
- **ALA-Sintase 2:** Presente nos **precursores de eritrócitos**. Os fatores de transcrição responsáveis pela síntese dessa enzima detectam as concentrações de **heme, hemoglobina e ferro**, e tentam manter um certo equilíbrio entre esses três fatores através do controle da quantidade de enzimas produzidas.

Porfirias: Quando há algum defeito genético em alguma das enzimas da via de síntese do heme, duas situações irão ocorrer: o **produto** da enzima afetada terá sua

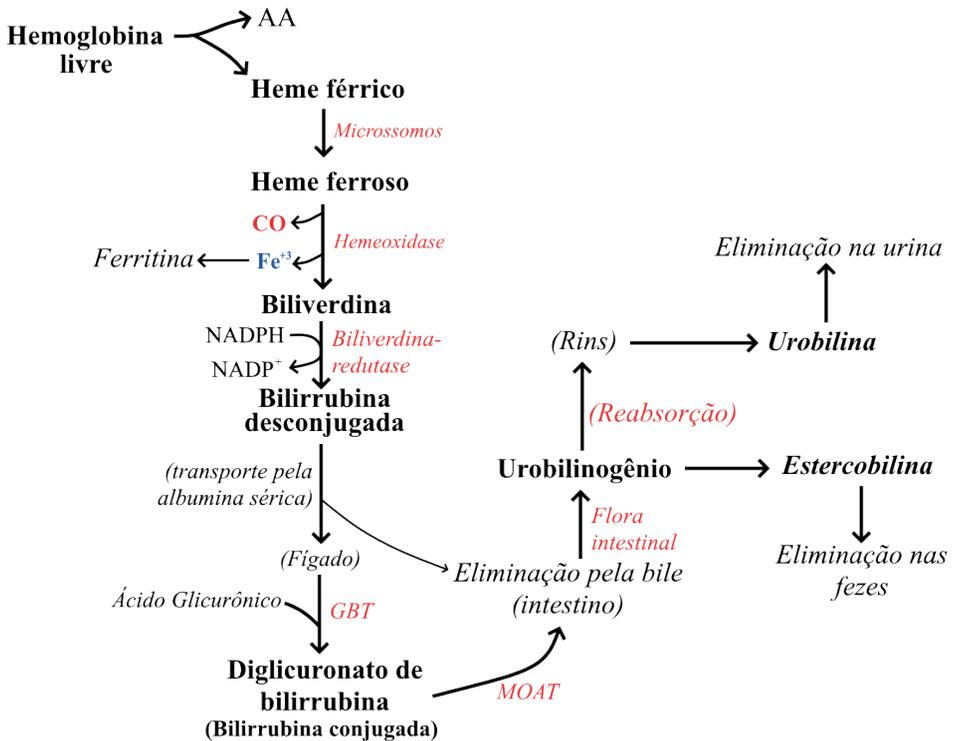
concentração diminuída, o que afetará **negativamente** a síntese de heme, prejudicando, conseqüentemente, a funcionalidade da hemoglobina e o transporte de oxigênio. Além disso, ocorrerá **acúmulo do substrato da enzima defeituosa**. Assim como o heme, esses substratos, quando em altas concentrações, são capazes de promover a formação de espécies reativas de oxigênio, gerando irritação e dano tecidual, principalmente frente à **exposição luminosa**. Essas doenças são conhecidas como **porfirias**, onde podem ocorrer distúrbios neurológicos e comportamentais, além de grande sensibilidade à luz, gerando um quadro semelhante ao “vampirismo”.

Catabolismo do grupo heme

Após a morte das hemácias, a hemoglobina liberada é degradada pelos mecanismos de reciclagem e degradação proteicas. O resultado dessa degradação é a liberação de **aminoácidos** e grupos **heme**. Pelos motivos elucidados acima (formação de EROs), o grupo heme deve ser rapidamente degradado. Esse processo ocorre da seguinte forma:

1. O **heme férrico** (normal, com Fe^{+2}) é absorvido pelas células, principalmente as do fígado, **baço** e medula óssea. Os **microssomos**, organelas dessas células, convertem o heme férrico em **heme ferroso** (com Fe^{+3}).
2. O heme ferroso é então submetido à ação da **hemeoxigenase**, a principal **enzima regulada do processo** (regulada alostericamente através das concentrações de heme. Quanto maior a concentração de heme, maior a atividade enzimática). A hemeoxigenase é, na realidade, um conjunto de enzimas que degradam o heme em **Biliverdina**, Monóxido de Carbono (CO) e Fe^{+3} (que é rapidamente captado pela **ferritina**). A biliverdina apresenta coloração **verde**.
3. A biliverdina é então convertida a **Bilirrubina não-conjugada** (ou **indireta**) pela **biliverdina-redutase**, com gasto de NADPH. A bilirrubina não conjugada é altamente **insolúvel** no plasma, devendo ser transportada pela **albumina sérica**. A bilirrubina apresenta coloração **amarelada**.
4. A bilirrubina não-conjugada é transportada até o **fígado**, onde é conjugada com o ácido **glicurônico** (derivado da glicose) pela enzima **glicuronil-bilirrubina transferase**, formando **Diglicuronato de bilirrubina**, ou **Bilirrubina conjugada** (ou **direta**).
5. A bilirrubina **conjugada** é enviada ao **intestino** através da **bile**, através do transportador ativo **MOAT** presente nos canalículos biliares. Alguma bilirrubina não-conjugada também pode ser enviada aos canalículos biliares.
6. No intestino, a bilirrubina conjugada é convertida a **Urobilinogênio** pela ação das **bactérias intestinais**.
7. O urobilinogênio pode ser reabsorvido pelo intestino e enviado para os **rins**, onde é convertido a **urobilina** e eliminada na urina. A urobilina é a substância que dá cor amarela à urina. Por um outro lado, o urobilinogênio pode ficar no intestino e ser convertido em **estercobilina**, sendo eliminado nas fezes. A estercobilina é a substância que dá cor marrom às fezes.

Figura 55: Catabolismo do grupo heme



Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: AA: Aminoácidos; GBT: glicuronil-bilirrubina transferase; MOAT: transportador multiespecífico de ânions orgânicos do canalículo biliar.

Icterícia: Defeitos ou insuficiências em algum dos pontos dessa via, principalmente na **conjugação hepática da bilirrubina** e posterior **eliminação à bile** (como na insuficiência hepática e obstrução biliar, por exemplo) podem gerar **acúmulo de bilirrubina no sangue e tecidos**. Esse acúmulo, **hiperbilirrubinemia**, gera uma **coloração amarelada na pele e mucosas**, a clássica **icterícia**, presente em diversos quadros clínicos por alterações hepáticas e não hepáticas.

Nos **neonatos**, pode haver deficiência no nível de algumas enzimas do processo de catabolismo do heme, principalmente na **glicuronil-bilirrubina transferase**, enzima que realiza a conjugação hepática da bilirrubina e permite sua liberação na bile. Essa deficiência pode gerar hiperbilirrubinemia, a **icterícia neonatal**. Em casos extremos, podem ocorrer danos cerebrais pelo excesso de bilirrubina (**encefalopatia tóxica hiperbilirrubinêmica**) ou outras manifestações clínicas. O tratamento pode ser medicamentoso (com medicamentos que aumentam a atividade das enzimas envolvidas, como o **fenobarbital**) ou através da **fototerapia**, onde o neonato é exposto à luz solar ou artificial. A exposição à luz converte a bilirrubina não-conjugada em compostos mais **polares**, que podem ser excretados na bile.

Os pacientes podem apresentar **tosse, febre, dispnéia, perda/alterações de olfato ou paladar, dor muscular, fadiga, náuseas, vômitos** e outros. **Após a confirmação diagnóstica** é recomendado **isolamento social**, a fim de evitar a transmissão do vírus. O tratamento consiste em **cuidados de suporte e eventual uso de terapia medicamentosa com corticóides**. **Casos mais agravados** podem requerer o **suporte por ventilação mecânica**.

REFERÊNCIAS

ANATOMIA ONLINE. Traqueia. Disponível em: <<https://anatomiaonline.com/traqueia>>. Acesso em: 04 março de 2024.

CURI, R., PROCOPIO, J. Fisiologia básica, 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FILHO, G.B. Bogliolo: patologia, 8ª ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; ; 2011.

HALL, H.E.; GUYTON, A.C. Guyton & Hall - tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Respiratório. Disponível em: <<https://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-respiratorio/>>. Acesso em: 10 março de 2024.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 10.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore: Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

MSD MANUALS. Abordagem ao Paciente com Sintomas Nasais e Faríngeos: Avaliação do Paciente com Sintomas Nasais e Faríngeos. MSD, maio. 2023 Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/disturbios-do-ouvido,-nariz-e-garganta/abordagem-ao-paciente-com-sintomas-nasais-e-faringeos/avaliacao-do-paciente-com-sintomas-nasais-e-faringeos>>. Acesso em: 04 março de 2024.

NELSON, D. L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed, 2014.

ROSIVALDO VET. Histologia da Traqueia, Brônquios e Pulmões. 16, nov. 2012 Disponível em: <<http://rosivaldounir.blogspot.com/2012/11/histologia-da-traqueia-bronquios-e.html>>. Acesso em: 07 março 2024.

ROSS, M., PAWLINA, W. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

STANDRING, S. (Ed.). Gray's anatomia: a base anatômica da prática clínica. 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010