

OXIGENAÇÃO TECIDUAL PERIFÉRICA EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDIACA CONGESTIVA

L. BOTAS, J. P. FREITAS, J. P. BARROCA, T. LAGINHA, J. MARTINS E SILVA

Cadeira de Bioquímica. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

Foi estudada a função respiratória do sangue em 21 doentes de ambos os sexos com insuficiência cardíaca, predominantemente do ventrículo esquerdo, em fase de descompensação. A par de ligeira, mas significativa, diminuição da concentração de hemoglobina verificou-se acentuado aumento do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) eritrocitário, associado a maior capacidade de cedência de oxigénio aos tecidos, alcalémia e hipoxémia arteriais, muito significativas. Aparentemente, a formação do lactato variava em relação inversa com os valores da PaO_2 . Os resultados obtidos sugerem que o aumento do 2,3-DPG, ao diminuir a afinidade da hemoglobina para o oxigénio, limitaria os efeitos potenciais da hipoxémia na oxigenação tecidual, o que estaria de acordo com a normalidade dos valores de lactato em circulação.

SUMMARY

PERIPHERAL OXYGEN DELIVERY IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE.

The respiratory function of blood was examined in twenty one patients of both sexes with congestive heart failure in a period of left ventricular decompensation. Besides the slight but significant decrease in hemoglobin concentration, a clear increase in red cell 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) levels was associated with significantly decreased affinity of hemoglobin for oxygen, arterial hypoxemia and alkalemia. Blood lactate was correlated with PaO_2 levels. The resulting facilitation of oxygen release to peripheral tissue, determined by the changes of 2,3-DPG on the position of the oxygen dissociation curve, could explain the normality of blood lactate in a situation where systemic hypoxia might also be expected.

INTRODUÇÃO

Entre outras causas potenciais de hipóxia, aguda ou crónica, as afecções que desenvolvem aumento da resistência vascular periférica tendem a acompanhar-se de alterações na função respiratória do sangue.¹ Este aspecto foi por nós verificado em doentes com hipertensão arterial^{2,3} e enfarte agudo de miocárdio, de classe I^{4,5} ou classe II.⁶ Na generalidade, observou-se elevação significativa dos níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) eritrocitário, contudo sem influência marcada na afinidade da hemoglobina para o oxigénio, nas condições *in vivo*.

No presente trabalho pretende-se verificar as repercussões da insuficiência cardíaca congestiva, em fase de agudização, nos parâmetros acima referidos, a par da concentração de lactato no sangue periférico e dos valores do pH e pressão parcial de oxigénio no sangue arterial.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Foram estudados 21 doentes, admitidos no Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria em fase de descompensação de insuficiência cardíaca crónica, com predomínio de insuficiência ventricular esquerda (estase pulmonar

acentuada e sinais de débito periférico reduzido). O grupo era composto por 11 homens e 10 mulheres, com idades entre 32 e 77 (média de 60) anos.

Nenhum dos doentes havia sido medicado com β -bloqueantes ou agentes vasodilatadores, pelo menos nos 7 dias que antecederam a admissão hospitalar; alguns dos doentes faziam tratamento regular com diuréticos e/ou digitálicos.

Excluíram-se deste estudo todos os doentes que evidenciaram patologia respiratória marcada ou referissem outros antecedentes patológicos relevantes. Três dos doentes apresentavam-se ligeiramente anemiados.

A cada doente foram colhidas, o mais precocemente possível, e sempre antes do início da oxigenioterapia, uma amostra de sangue venoso (da região do sangradouro) e uma amostra de sangue arterial (da umeral ou femoral) em seringa heparinizada, sem estase, para determinação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos estudados.

Controlos normais

Quarenta e dois indivíduos de ambos os sexos, aparentemente saudáveis e com a idade média de 35 anos, serviram de grupo de controlo. A cada indivíduo foram colhidas amostras de sangue venoso e/ou arterial para determinação de todos, ou parte, dos parâmetros analisados nos doentes.

Determinações

O sangue arterial foi colhido e conservado em anaerobiose a 0-4°C, até à determinação (no máximo, duas horas

depois) do pH e pressão parcial de oxigénio (PaO_2) a 37°C num sistema Radiometer (BMS-2-HK2), pelo método de Astrup, modificado.⁷

Do sangue venoso colhido a cada doente reservaram-se cerca de 2 ml, conservados em anaerobiose, para a determinação da P50 *in vivo* (segundo o método de Lichtman et al).⁸

A concentração de hemoglobina (Hb) foi avaliada por análise fotométrica de uma fracção capilar do sangue hemolisado, em Oxímetro OSM-2 (Radiometer).

Outra fracção do sangue venoso foi imediatamente desproteinizada, para determinação do 2,3-difosfoglicerato eritrocitário (método de Rose e Liebowitz)⁹ e do lactato no sangue total (método de Hohorst, modificado)¹⁰, num espectrofotómetro Unicam com registador AR 25.

Todos os ensaios foram realizados em duplicado.

Cálculo estatístico

Utilizou-se o teste t de Student para a comparação estatística entre os grupos de controlo e doentes. Todos os resultados são expressos pela média \pm erro padrão da média, com intervalos de confiança a 1%.

RESULTADOS

Na tabela 1 são comparados os resultados obtidos para cada parâmetro, entre doentes e controlos normais. De todos, apenas não foram observadas diferenças significativas para o lactato. Entretanto, o significado do abaixamento da concentração de hemoglobina total no grupo de doentes, relativamente aos controlos, será aleatório, considerando o limiar de normalidade daquele parâmetro.

Em contrapartida, não oferecerá dúvidas a importância do aumento do 2,3-DPG eritrocitário, acompanhado por diminuição significativa da afinidade da P50 *in vivo*. No grupo dos doentes é notória a tendência para a alcalémia e hipoxémia arteriais, muito significativas. No estudo das correlações entre os diversos parâmetros apenas foi observada variação significativa ($r = -0,65$; $p < 0,05$) entre os níveis de lactato e a PaO_2 (Fig. 1).

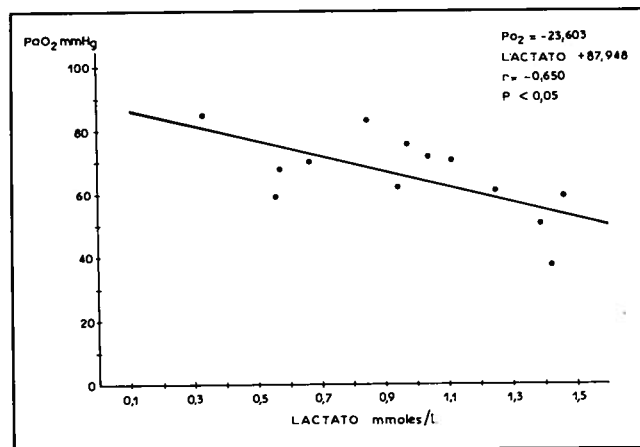


Fig. 1 — Correlação entre a concentração de lactato no sangue venoso periférico e a pressão parcial de oxigénio no sangue arterial.

DISCUSSÃO

Nas situações patológicas em que se verifica redução do débito cardíaco, como na insuficiência cardíaca congestiva¹¹ e no infarte agudo de miocárdio complicado,¹² sobrevêm alterações de diversos parâmetros circulatórios, com destaque para a redistribuição do fluxo sanguíneo, incremento na extracção de oxigénio transportado pelo sangue, além de variações ocasionais do metabolismo celular e do equilíbrio ácido-base. Adicionalmente, tem sido referida a participação de outro tipo de mecanismo compensador, dependente da afinidade de hemoglobina para o oxigénio,¹³ que, em conjunto com os ajustamentos hemodinâmicos referidos, teria por função opor-se à hipóxia corporal¹⁴ e, em particular, do miocárdio.¹⁵

No presente trabalho pode verificar-se que, a par de hipoxémia acentuada, coexistiam valores elevados de 2,3-

TABELA 1

Valores médios (\pm erro padrão da média) da concentração de hemoglobina (Hb), 2,3-difosfoglicerato eritrocitário (2,3-DPG), lactato total e valor da P50 *in vivo* no sangue venoso, e pH e pressão parcial de oxigénio (PaO_2) no sangue arterial de doentes com insuficiência cardíaca em fase da descompensação, em comparação com os valores de controlos normais. Entre parêntesis é indicada a dimensão de cada amostra; p expressa o significado da diferença entre ambos os grupos (NS = diferença não-significativa).

Grupos	Hb (g/100ml)	2,3-DPG ($\mu\text{moles/gHb}$)	Lactato ($\mu\text{moles/l}$)	P50 <i>in vivo</i> (mmHg)	pHa	PaO_2 (mmHg)
Doentes	13,69 \pm 0,63 (21)	19,45 \pm 1,16 (21)	1,26 \pm 0,29 (14)	30,49 \pm 1,25 (17)	7,432 \pm 0,013 (16)	62,63 \pm 3,51 (16)
Valor de p	< 0,05	< 0,001	NS	< 0,01	< 0,001	< 0,001
Controlos	15,18 \pm 1,05 (21)	12,01 \pm 1,23 (21)	0,96 \pm 0,13 (27)	27,02 \pm 0,66 (19)	7,375 \pm 0,010 (15)	85,40 \pm 4,12 (15)

-DPG eritrocitário e da P50 *in vivo* (Tabela 1). Estes resultados confirmam os obtidos por Woodson et al¹⁶ em doentes com idêntica patologia, com uma pequena diferença: a afinidade da hemoglobina para o oxigénio foi avaliada através da P50 *st* (calculada em condições *standard* de 37°C, pH 7,40 e PCO₂ 40 mmHg), e não, como no presente caso, nas condições *in vivo*. Nesse estudo, a afinidade da hemoglobina para o oxigénio era tanto menor quanto mais grave fosse a disfunção cardiovascular, observando-se ainda correlação muito significativa entre os valores de 2,3-DPG ou P50 *st* e diversos índices circulatórios, particularmente a saturação pelo oxigénio do sangue venoso misturado.¹⁶ Em conformidade, foi sugerido que a redução do fornecimento de oxigénio aos tecidos, subsequente à lesão cardíaca, seria compensada por um aumento da P50, por sua vez determinado pelo teor circulante de hemoglobina desoxigenada. Rosenthal et al¹⁷ obtiveram resultados semelhantes em crianças com cardiopatias não-cianóticas, com destaque para a correlação inversa entre a capacidade arterial de oxigénio e os níveis de 2,3-DPG, também observada em doentes com enfarte agudo do miocárdio.¹⁸ Neste grupo patológico, além de os níveis de 2,3-DPG aumentarem aparentemente com o grau de complicação subjacente,^{5,6,19} eram também influenciados, de forma independente, pelo índice cardíaco e proporção de hemoglobina desoxigenada.¹⁸

Em outras situações também potencialmente conducentes a hipóxia tecidual, quer por limitação dos níveis de hemoglobina^{20,21} ou da sua saturação com oxigénio,²²⁻²⁶ observam-se alterações do metabolismo eritrocitário, caracterizadas por aumento do 2,3-DPG e/ou da P50. Assim, tal como no presente estudo, a baixa disponibilidade arterial em oxigénio desencadearia uma resposta em que, através da elevação do 2,3-DPG eritrocitário e respectivos efeitos na curva de dissociação da oxiemoglobina,¹³ seria facilitada a oxigenação dos tecidos em risco de hipóxia.¹⁶⁻²⁶

A inexistência de correlação significativa entre a PaO₂, 2,3-DPG e P50 *in vivo* opor-se-ia, aparentemente, a idêntica interpretação, a menos que fosse admitida a participação de outras variáveis. De facto, tem sido sugerido que o 2,3-DPG ou a P50 *st* são indicadores bioquímicos da oxigenação tecidual,²¹ o que significa que a concentração do 2,3-DPG aumenta quando o fornecimento de oxigénio é limitado²⁷ e, em consequência, diminui a afinidade da hemoglobina para o oxigénio.²⁸ Todavia, esta inter-relação não é necessariamente verdadeira se não for acompanhada por dessaturação marcada de oxigénio e se não se considerar a interferência temporal que o pH, entre outros factores, exerce na síntese do 2,3-DPG ou na curva de dissociação da oxiemoglobina.^{7,13,23,29,30}

Do mesmo modo, as variações do 2,3-DPG em situações de desequilíbrio ácido-base são mais lentas que o efeito pH na afinidade da hemoglobina para o oxigénio³¹. Por conseguinte, a correlação simples dos valores de pH com os níveis de 2,3-DPG é, quanto muito, uma aproximação sem significado relevante nas situações em que, como na presente, são de prever rápidas agudizações clínicas.⁴¹ A inexistência de correlação entre os valores do pH arterial e do 2,3-DPG aqui verificada poderia ser interpretada desta forma, embora o aumento do pH seja um dos factores mais influentes na formação de 2,3-DPG.³⁰ Observações no homem^{23,25} e nos animais³⁰ indicam que a alcalose respiratória inicial, subsequente à hipóxia de altitude, precede a elevação do 2,3-DPG, verificando-se também associação nítida entre os níveis de 2,3-DPG e pH em doentes com desequilíbrio ácido-base.^{32,33} Estudos experimentais no homem demonstram que as variações do 2,3-DPG dependem do pH do sangue,^{31,32} através de mecanismos^{30,34} aparentemente activados na cardiopatia isquémica.¹⁸

O efeito de hipoxémia na síntese de 2,3-DPG estaria preferencialmente relacionado com as variações do pH intraglobular e, consequentemente, com o pH plasmático.³⁰ No entanto, nas situações de hipóxia por hipoxémia crónica, a elevação do pH intraglobular ocorreria secundariamente a variações de equilíbrio Donnan, pelo aumento de desoxiemoglobina, por sua vez influente na estimulação da síntese do 2,3-DPG.^{16,18,22,27} e na elevação do pH intraglobular.^{30,35}

Quer seja dependente do aumento do pH ou indirectamente da hipoxémia, por elevação da hemoglobina desoxigenada em circulação, é de esperar que o incremento na concentração de 2,3-DPG diminua a afinidade de hemoglobina para o oxigénio,^{13,36-38} conforme foi observado (Tabela 1). Curiosamente, o aumento da P50 *in vivo* não terá sido afectado, de forma significativa, pela alcalémica, atendendo aos efeitos opostos que a elevação de 2,3-DPG e pH provocam na curva de dissociação da oxiemoglobina.^{13,18}

Por conseguinte, mesmo coexistindo com ligeira alcalémia, a elevação do 2,3-DPG parece reflectir-se em significativo aumento da capacidade de fornecimento de oxigénio transportado pela hemoglobina, favorecendo potencialmente a oxigenação tecidual.

A ausência de diferenças nos níveis de lactato circulante entre o grupo de doentes e controlos (Tabela 1) confirmaria a eficácia daquele mecanismo de compensação, numa situação em que a produção de lactato varia inversamente com a PaO₂ (Fig. 1) e se verifica nítida redução da disponibilidade arterial em oxigénio.

Embora significativa, a redução dos níveis de hemoglobina nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva não parece afectar os ajustamentos verificados na função respiratória do sangue. Pelo contrário, nas cardiopatias congénitas cianóticas, parte da compensação à hipoxémia é assegurada por acentuada elevação de hemoglobina circulante²⁷ o que, a verificar-se nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva, aumentaria a viscosidade do sangue e, consequentemente, o trabalho cardíaco para níveis inaceitáveis.³⁹

AGRADECIMENTO

Os autores expressam o seu reconhecimento ao Sr. Chim W. San, pela valiosa colaboração técnica prestada. Trabalho subsidiado pelo INIC (Mbl2).

Bibliografia

1. FINCH, C. A. e LENFANT, C.: Oxygen transport in man. *New. Engl. J. Med.* 1972; 280:407.
2. MARTINS E SILVA, J. A., BRAZ NOGUEIRA, J. P., BARROCA, et al: Metabolismo do eritrocito na hipertensão arterial humana: importância do 2,3-difosfoglicerato. *J. Soc. Cien. Med. Lisboa* 1978; 142:227.
3. MARTINS E SILVA, J. A., FREITAS, J., LEVY CRUZ, F, et al: 2,3-difosfoglicerato eritrocitário e afinidade da hemoglobina para o oxigénio em doentes hipertensos. *Actas do 3º Simpósio sobre Hipertensão Arterial, Lisboa 31/3 a 1/4, 1978; In «Hipertensão Arterial», J. Nogueira da Costa e J. Braz Nogueira (eds). Merck Sharp & Dohme, Lisboa, 1979, pg. 15.*
4. BARROCA, J. P., BOTAS, L., FREITAS, J. et al: Variações do 2,3-difosfoglicerato eritrocitário no período inicial da evolução do enfarte agudo do miocárdio. *O Médico* 1978; 87:279.

5. BOTAS, L., FREITAS, J. P., MARTINS E SILVA, J. et al: Alteração da oxigenação tecidual em doentes com enfarte agudo de miocárdio não-complicado (classe I). Actas do VIII Congr. Luso-Espanhol de Cardiologia, Lisboa, 20-24/4/1978, pg. 337.
6. BOTAS, L. BARROCA, J. P., FREITAS, J. et al: Limitações do mecanismo de oxigenação tecidual no enfarte agudo do miocárdio de classe II. Comunicação ao III Congr. Port. Cardiologia, Póvoa do Varzim, 23-26/Maio/1979. O Médico 1981; 99:312.
7. ASTRUP, P., ENGEL, K. SEVERINGHAUS, J. W. et al: The influence of temperature and pH in the dissociation curve of oxyhemoglobin of human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1965; 17:515.
8. LICHTMAN, M. A., MURPHY, M. e POGAL, M.: The use of a single venous blood sample to assess oxygen binding to hemoglobin. Brit. J. Haematol. 1976; 32:69.
9. ROSE, Z. e LIEBOWITZ, J.: Direct determination of 2,3-diphosphoglycerate. Anal. Biochem. 1970; 35:177.
10. DREWER, P. A.: Carbohydrate derivatives and metabolites. In «Clinical Chemistry. Principles and Technics» 2ª ed, J. R. Henry, D. C. Cannon e J. W. Winkelman (eds), Harper & Row Publ. Hagerstown, Maryland, 1974, p.g. 1328.
11. ZELIS, R., NELLIN, S. H., LONGHURTS, J. et al: Abnormalities in the regional circulation accompanying congestive heart failure. Prog. Cardiovasc. Dis. 1975; 18:181.
12. SCHLANT, R. C.: Altered cardiovascular physiology of coronary atherosclerotic heart disease. In «The Heart», 4ª ed. J. W. Hurst, R. B. Logue, R. C. Schlant e N. K. Wenger (eds), McGraw-Hill Book CO, New York, 1978, pg. 1134.
13. SHAPPELL, S. D. e LENFANT, C. J. M.: Physiological role of the oxyhemoglobin dissociation curve. In «The Red Blood Cell», 2ª ed. D. MacNisurgenor (ed), vol. II, Acad. Press, New York, 1975, pg. 841.
14. GUY, C. R. e ELLIOTS, R. S.: Kinetics versus equilibrium in oxygen transport. Adv. Cardiol. 1973; 9:68.
15. HOFFMAN, J. I. e BECKBERG, G. D.: The myocardial supply-demand ratio — a critical review — Amer. J. Cardiol 1978; 41:327.
16. WOODSON, R. D., TORRANCE, J. D., SHAPPELL, S. D. et al.: The effect of cardiac disease on hemoglobin oxygen binding. J. Clin. Invest. 1970; 49:1349.
17. ROSENTHAL, A., MENTZER, W. C., EISENSTEIN, E.B. et al: The role of red blood cell organic phosphates in adaptation to congenital heart disease. Pediatrics 1971; 47:537.
18. LICHTMAN, M. A., COHEN, J., YOUNG, J. A. ET AL: The relationship between arterial oxygen flow rate oxygen binding by hemoglobin and oxygen utilization following myocardial infarction. J. Clin. Invest. 1974; 54:501.
19. BASSAND, J. P., TOUBIN, G., MAGNIN, A. et al: Le 2,3-diphosphoglycerate erythrocytaire au cours de l'évolution de l'infarction du myocarde. A propos de 118 cas. Schweiz. med. Wscher. 1975; 105:1455.
20. HJERM, M.: The content of 2,3-diphosphoglycerate and some other phospho-compounds in human erythrocytes from healthy adults and subjects with different types of anaemia. Forsvar-medicin 1969; 5:219.
21. VALERI, C. R. e FORTIER, W. C.: Red cell 2,3-diphosphoglycerate and creatine levels in patients with red-cell mass deficits or with cardiopulmonary insufficiency. New Engl. J. Med. 1969; 281:1452.
22. OSKI, K. A., GOTLLIEB, A. J., MILLER, W. W. et al: The effect of deoxygenation adult and fetal hemoglobin on the synthesis of red cell 2,3-diphosphoglycerate and its in vivo consequences. J. Clin. Invest. 1970; 49:400.
23. RORTH, M., NUGAARDS, S. F., PARVING, H. A. et al: Human red cell metabolism and in vivo oxygen affinity of red cells during 24 hour's exposure to simulated high altitude (4000 m). Scand. J. Clin. lab. Invest. 1973; 31:447.
24. KEITS, A. S., HINKES, C. e BLOCK, A. J.: Comparison of factors regulating red cell 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) in acute and chronic hypoxemia. J. Lab. Clin. Med. 1974; 84:275.
25. LENFANT, C., TORRANCE, J. D. E REYNAFARJE, C.: Effect of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: mechanism and effect J. Appl. Physiol. 1971; 30:625.
26. MARTINS E SILVA, J., BUGALHO DE ALMEIDA, A., BARROCA, J. P. et al: Adaptação do metabolismo eritrocitário à supressão da oxigenoterapia na doença obstrutiva crónica pulmonar. Med. Torácica II: 1979. II: 107; 191.
27. ASAKURA, T., SATO Y., MINAKAMI, S. et al: Effect of deoxygenation of intracellular hemoglobin on red cell glycolysis. J. Biochem. 1966; 5:524.
28. CHARNUTIN, A. e CURNISH, R. R.: Effect of organic and inorganic phosphate on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch. Biochem. Biophys. 1967; 121:96.
29. LENFANT, C., WAYS, P., AUCUTT, C. et al: Effect of chronic hypoxic in the O₂-Hb dissociation curve and respiratory gas transport in man. Resp. Physiol. 1969; 7:7.
30. DUHM, J. e GELLACH, E.: On the mechanism of the hypoxia-induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. Studies on rat erythrocytes in vivo and on human erythrocytes in vitro. Pflugers Archiv. 1971; 326:254.
31. BELLINGHAM, A. J., DETTER, J. C. e LENFANT, C.: Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. J. Clin. Invest. 1971; 50:700.
32. LICHTMAN, M. A., MURPHY, M. S., WHITBECK, A. A. et al: Decreased oxygen binding to haemoglobin in subjects with hypoproliferative anaemia with and without chronic renal disease. Role of pH. Brit J. Haematol 1974; 27:465.
33. DESFORGES, J. F. e SLAWSBY, P.: Red cell 2,3-diphosphoglycerate and intracellular arterial pH in acidosis and alkalosis. Brit. J. Haematol 1972; 40:740.
34. RORTH, M.: Hemoglobin interactions and red cell metabolism. Ser. Hematol. 1972; 5:1.
35. ROSSI, L. e ROUGHTON, F. J. W.: The difference of pH (Δ pH) between reduced human haemoglobin and oxyhaemoglobin when equilibrated with the same pressure of carbon dioxide. J. Physiol 1962; 162:17P.
36. ABERMAN, A., CAVANILLES, J. M., MICHAELS, S, et al: In vitro changes in blood P50 and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate concentration. Clin. Chem. 1976; 22:1073.
37. LAVER, M. B., JACKSON, E., SCHERPENE, M. et al: Hemoglobin O₂ affinity regulation: DPG monovalent anions and hemoglobin concentration. J. Appl. Physiol. 1977; 43:632.
38. ACKERS, G. K.: Linked function in allosteric proteins: an exact theory of the effect of organic phosphates on oxygen affinity of hemoglobin. Biochemistry 1972; 18:3372.
39. WELLS, R. E. Jr. e MERRIEL, E. W.: Influence of flow properties of blood upon viscosity-haematocrit relationship. J. Clin. Invest. 1962; 41:1591.

Pedido de Separatas: Lúcio Botas
 Cadeira de Bioquímica
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa — Portugal