CYRO ALBUQUERQUE NETO

**UM MODELO DO TRANSPORTE
DE MONÓXIDO DE CARBONO
NO SISTEMA RESPIRATÓRIO
DO CORPO HUMANO**

Dissertação apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de
São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Engenharia.

São Paulo
2005

CYRO ALBUQUERQUE NETO

**UM MODELO DO TRANSPORTE
DE MONÓXIDO DE CARBONO
NO SISTEMA RESPIRATÓRIO
DO CORPO HUMANO**

Dissertação apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de
São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Engenharia.

Área de Concentração:
Engenharia Mecânica

Orientador:
Prof. Dr.
Jurandir Itizo Yanagihara

São Paulo
2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Albuquerque Neto, Cyro

Um modelo do transporte de monóxido de carbono no sistema respiratório do corpo humano. São Paulo, 2005.

129p.

Dissertação (Mestrado) – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Mecânica.

1.Bioengenharia 2.Poluição atmosférica 3.Modelagem sistema respiratório

I. Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Mecânica.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Jurandir Itizo Yanagihara.

Ao Fabio Turri e ao Maurício Silva Ferreira.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Efeitos	1
1.2 Padrões de qualidade do ar	3
1.3 Modelos	4
1.4 Objetivo	5
1.5 Aplicações	6
2. CONCEITOS FISIOLÓGICOS	7
2.1. Ventilação Pulmonar	9
2.1.1 Mecanismos	9
2.1.2 Caminho do ar	10
2.1.3 Gases atmosféricos	11
2.1.4 Ventilação alveolar	12
2.1.5 Normas para os volumes	13
2.2 Difusão pulmonar	14
2.2.1 Membrana respiratória	14
2.2.2 Uniformidade dos gases	16
2.2.3 Capacidade de difusão	17
2.3 Transporte dos gases	20
2.3.1 Transporte de O_2 no sangue	21
2.3.2 Transporte de CO no sangue	25

2.3.3 Transporte do CO_2 no sangue	28
2.3.4 Transporte dos gases nos tecidos	31
2.4 Metabolismo dos gases	36
2.5 Distribuição sanguínea e tecidual	37
2.6 Alterações devido atividade física	38
2.7 Resumo dos parâmetros fisiológicos	40
 3. REVISÃO DA LITERATURA	 42
3.1 Modelos Empíricos	42
3.2 O modelo de Coburn-Forster-Kane (CFK)	45
3.3 Modelos multicompartimentais	49
3.3.1 O modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999)	50
3.3.2 O modelo de BRUCE; BRUCE (2003)	55
 4. MODELAGEM	 63
4.1 Descrição	63
4.2 Equacionamento	66
4.2.1 Compartimento alveolar	66
4.2.2 Compartimentos capilares pulmonares	69
4.2.3 Compartimento arterial	71
4.2.4 Compartimentos tecidual e capilar tecidual	72
4.2.5 Compartimento venoso	75
4.3 Soluções numéricas	77
4.3.1 Regime permanente	77
4.3.2 Regime transitório	79
 5. RESULTADOS	 81
5.1 Curvas de dissociação	81
5.2 Regime permanente	84
5.2.1 Variação da carboxihemoglobina ($COHb$)	84
5.2.2 Variação da oxihemoglobina (O_2Hb)	85
5.2.3 Variação das pressões parciais de O_2 e CO_2	85

5.3 Concentrações de <i>CO</i> constantes	87
5.3.1 Comparação com STEWART et al. (1970)	88
5.3.2 Comparação com a equação de CFK	94
5.3.3 Representação logarítmica	95
5.3.4 Variação da carboximoglobina (<i>COMb</i>)	95
5.3.5 Variação da oxihemoglobina (<i>O₂Hb</i>)	96
5.4 Exercício físico – comparação com TIKUISIS et al. (1992)	97
5.5 Diferença arterio-venosa – comparação com BENIGNUS et al. (1994)	101
5.6 Situações comuns de exposição ao <i>CO</i>	103
5.6.1 Automóvel	103
5.6.2 Fogão a lenha	105
5.7 Critério de qualidade de ar de uma hora	106
5.8 Critério de qualidade de ar de oito horas	108
5.9 Influência da variação do <i>CO₂</i> e <i>O₂</i> no ar	114
5.9.1 Hiperventilação	114
5.9.2 Interação entre <i>CO</i> e <i>CO₂</i>	115
5.9.3 Interação entre <i>CO</i> , <i>CO₂</i> e <i>O₂</i> - incêndios	118
6. CONCLUSÕES	121
6.1 Trabalhos futuros	122
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas

BTPS	<i>Body Temperature and Pressure Saturated</i>
CETESB	Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental
CFK	Coburn, Foster e Kane
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
LBE	Limite Biológico de Exposição
OMS	Organização Mundial de Saúde
STPD	<i>Standard Temperature and Pressure Dry</i>

Siglas de compostos e elementos químicos

<i>AC</i>	Enzima anidrase carbônica
$C_6H_{12}O_6$	Glicose
<i>CO</i>	Monóxido de carbono
CO_2	Dióxido de carbono
CO_2Hb	Carbamino
$COHb$	Carboxihemoglobina
$COMb$	Carboximioglobina
<i>Fe</i>	Ferro
Fe^{++}	Ferro ferroso
H^+	Íon hidrogênio
H_2O	Água
<i>Hb</i>	Hemoglobina
HCO_3^-	Íon bicarbonato
<i>Mb</i>	Mioglobina
N_2	Nitrogênio
O_2	Oxigênio
O_2Hb	Oxihemoglobina
O_2Mb	Oximioglobina

LISTA DE SÍMBOLOS

Variáveis

Letras minúsculas

b	Constante de absorção e eliminação
d_v	Atraso de tempo entre o compartimento venoso e arterial
f	Frequência respiratória
n	Número de compartimentos capilares pulmonares
t	Tempo
x	Conteúdo

Letras maiúsculas

BE	Excesso de base
C	Capacidade do sangue carregar
CO	Quantidade de monóxido de carbono
CO_{flux}	Vazão de CO no pulmão
$COHb$	Saturação de carboxihemoglobina
D_L	Coeficiente de difusão
F	Fração
H	Índice da interação hemo-hemo
$[Hb]$	Quantidade de hemoglobina
K_v	Proporção entre sangue venoso e fim dos capilares pulmonares
M	Constante de Haldane
N	Parâmetro da curva de dissociação do O_2
O_2Hb	Saturação de oxihemoglobina
P	Pressão
Q	Vazão de líquido
QR	Quociente respiratório
S	Saturação

V	Volume
$\dot{V}$	Vazão de gás

Letras gregas

α	Coefficiente de solubilidade
σ	Fração de sangue que passa pelo pulmão

Subscritos

Letras minúsculas

a	Arterial
bar	Barométrica
cp	Capilar pulmonar
ct	Capilar tecidual
ex	Expirado
g	Gás
i	Número do compartimento capilar pulmonar
in	Inspirado
m	Muscular
max	Máximo
min	Mínimo
n	Não muscular
pl	Plasma
t	Tecido
v	Venoso

Letras maiúsculas

A	Alveolar
B	Sangue

<i>C</i>	Corrente
<i>D</i>	Espaço morto
<i>E</i>	Externa
<i>T</i>	Total

Símbolos

–	Média
•	Por unidade de tempo
*	Entre compartimentos
∞	Infinito

RESUMO

Esse trabalho trata da análise do transporte de monóxido de carbono no corpo humano. O monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro e insípido, sendo a principal causa das mortes acidentais por intoxicação. É o poluente lançado em maior quantidade na atmosfera. Quando inspirado, ocupa lugares destinados ao transporte de oxigênio, com afinidade cerca de 250 vezes maior. O oxigênio é utilizado pelos tecidos no processo de geração de energia. Sua falta pode causar danos à saúde. Concentrações altas de monóxido de carbono podem resultar em acidentes fatais.

Para analisar o transporte de monóxido de carbono, foi desenvolvido um modelo matemático do sistema respiratório, considerando as trocas dos gases monóxido de carbono, oxigênio e dióxido de carbono. O modelo possibilita analisar a distribuição de monóxido de carbono no corpo humano, dependendo das condições do ar inspirado, em regime transitório. É definido pela separação dos locais onde os gases estão presentes em compartimentos. São esses os alvéolos, os capilares pulmonares, o sangue arterial, o sangue venoso, os tecidos e os capilares teciduais. No equacionamento, utilizou-se princípios de conservação de massa. O transporte dos gases no sangue e nos tecidos é representado por equações com bases empíricas, incluindo a influência de um gás sobre o outro.

No final, alguns resultados de simulações do modelo são apresentados e discutidos. A validação foi feita comparando os resultados do modelo com dados experimentais de exposição controlada ao monóxido de carbono. A coerência entre os resultados foi excelente. Após a validação o modelo foi utilizado para prever a concentração de *CO* no corpo humano após exposição a alguns ambientes típicos. Entre esses, tem-se a análise dos critérios de qualidade de ar para o monóxido de carbono, que mostraram ser adequados. Outra aplicação são situações típicas de incêndio, onde o aumento de dióxido de carbono e a diminuição de oxigênio mostraram acelerar a absorção de monóxido de carbono pelo corpo humano.

ABSTRACT

This work is about the transport of carbon monoxide in the human body. The carbon monoxide is a colorless, odourless and tasteless gas and the main cause of accidental deaths for poisoning. It is responsible for the biggest amount of pollutant launched in the atmosphere. When inspired, it occupies places destined to the oxygen transport, with affinity about 250 times bigger. The oxygen is used by the tissues in the process of energy generation. Its lack can cause damages to the health. High concentrations of carbon monoxide can result in fatal accidents.

To analyze the transport of carbon monoxide, a mathematical model of the respiratory system was developed, considering the exchanges of the gases carbon monoxide, oxygen and carbon dioxide. With this model, it is possible to analyze the transient distribution of carbon monoxide in the human body, depending on the conditions of the inspired air. It is defined by the separation of the places where the gases are present in compartments. These are the alveoli, the pulmonary capillaries, the arterial blood, the venous blood, the tissues and the tissues capillaries. The equations were defined by principles of mass conservation. The transport of these gases in blood and tissues are represented by empiric based equations, including the influence between them.

Some model's simulation results are presented and discussed at the end. The validation was done comparing the model's results with experimental data of controlled exposition to carbon monoxide. The agreement between the results was excellent. After that, the model was used to some typical situation. One of them is about the verification of the quality air criteria for carbon monoxide, showing to be adequate. Other application are typical fire situations, where the carbon dioxide rising and oxygen reduction showed to accelerate the absorption of carbon monoxide by the human body.

1. INTRODUÇÃO

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, inodoro e insípido, sendo a principal causa das mortes acidentais por intoxicação. É resultado da combustão incompleta de materiais com carbono, gerado pelo homem desde o advento do fogo, com as suas emissões sendo intensificadas após a revolução industrial. O CO é o poluente lançado em maior quantidade na atmosfera, sendo produzido pelo homem e pela natureza.

A principal fonte é a queima de combustíveis fósseis (carvão, óleo e gás natural), sendo a maior parte produzida por veículos motorizados. No setor secundário, as indústrias siderúrgicas são as maiores produtoras. Os seres vivos são produtores de CO , inclusive o ser humano, a níveis baixos. Outras fontes são incêndios, oxidação do metano (CH_4) e de matéria orgânica, atividade vulcânica e descargas elétricas em tempestades. Concentrações elevadas de CO são encontradas em locais mal ventilados na presença de fumantes, fornos ou automóveis.

A remoção de CO ocorre, em sua maioria, por microorganismos no solo. O CO é removido ainda por fixação em algumas plantas e oxidação para gás carbônico (CO_2) na atmosfera e por determinadas algas.

1.1 Efeitos

A função do sistema respiratório humano é prover oxigênio (O_2) aos tecidos e eliminar o gás carbônico (CO_2) gerado pelos mesmos. O transporte de O_2 pelo sangue ocorre principalmente por sua reação com moléculas de hemoglobina. O transporte do CO ocorre da mesma maneira, sendo sua afinidade pela hemoglobina cerca de 250 vezes maior. Com isso, a presença do CO no sangue diminui sua capacidade de carregar O_2 causando, em grandes concentrações, a falta de O_2 nos tecidos.

O composto formado pela ligação entre o *CO* e a hemoglobina chama-se carboxihemoglobina (*COHb*), representado pela porcentagem de hemoglobina reagida com *CO*. Por exemplo, em baixa concentração de *CO*, o corpo humano apresenta nível de *COHb* inferior a 2 %; oito horas no trânsito podem aumentar esse nível para 5 %; em fumantes, para mais de 10 %.

Esse índice é utilizado para relacionar os efeitos do *CO* no corpo humano, conforme apresentado na Tabela 1.1, sendo medido através da análise do sangue ou do ar expirado. Na ausência de métodos de medição, a *COHb* pode ser estimada através de modelos matemáticos em função da concentração de *CO* no ar.

Tabela 1.1 – Efeitos da *COHb* no sangue [adaptado de PASSARELLI, 2003].

<i>COHb</i> [%]	Efeito
< 1	Nada observável
1 - 2	Alteração sutil de comportamento
2 - 5	Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) - diminuição da capacidade de distinguir tempo e espaço - falhas na acuidade visual - alterações nas funções motoras
5	Alterações cardiovasculares
10	Dificuldade visual, cefaléia
20	Dores abdominais, desmaios
30	Paralisia, distúrbios respiratórios, colapso circulatório
50	Bloqueio das funções respiratórias, coma

1.2 Padrões de qualidade do ar

“São padrões de qualidade do ar as concentrações de poluentes atmosféricos que, ultrapassadas, poderão afetar a saúde, a segurança e o bem-estar da população, bem como ocasionar danos à flora e à fauna, aos materiais e ao meio ambiente em geral” (CONAMA,1990).

Foram definidos baseados no limite de *COHb* em que o ser humano não sofre danos por intoxicação, sendo de 2 %. Esse limite, conhecido por Limite Biológico de Exposição (LBE), foi estabelecido pela *Environmental Protection Agency* (EPA, 2000) a partir de diversos estudos realizados em homens e animais para verificação de efeitos como alterações cardiovasculares, percepção visual entre outros.

São expressos como limites de concentração média de *CO* durante determinado tempo, que não devem ser ultrapassados mais de uma vez ao ano (Tabela 1.2).

Tabela 1.2 – Padrão de qualidade do ar para o *CO* [CONAMA, 1990].

Tempo de exposição [h]	Concentração média	
	[mg / m ³ de ar]	[ppm]
8	10000	9
1	40000	35
não devem ser excedidos mais de uma vez por ano		

1.3 Modelos

Um método utilizado para determinar o nível de *COHb* frente a variações de concentração de *CO* no ar é o da utilização de modelos matemáticos. Existem diversos modelos com essa função, sendo a maioria empíricos. O problema de um modelo empírico consiste no fato dos resultados apresentarem consistência somente na situação em que o experimento foi realizado. Recentemente, modelos com bases fisiológicas também são explorados apresentando resultados satisfatórios, descrevendo os processos que envolvem o transporte de *CO* no corpo humano.

Os primeiros modelos para a determinação da *COHb* são empíricos e simples, entre eles destacam-se os desenvolvidos por FORBES et al. (1945), PACE et al. (1946) e LILIENTHAL; PINE (1946). Modelos empíricos mais elaborados foram obtidos por PETERSON; STEWART (1970) e STEWART et al. (1973) para grande faixa de concentrações de *CO* no ar. Já os modelos de GOLDSMITH et al. (1963), OTT; MAGE (1978) e VENKATRAM; LOUCH (1979), também empíricos, consideraram flutuações da exposição ao *CO* em ambientes urbanos, sendo os dois últimos aplicados para verificação dos critérios de qualidade do ar.

Entre os modelos com bases fisiológicas o mais utilizado é o de Coburn, Forster e Kane (COBURN et al., 1965). Existem diversas aplicações e validações na literatura, como os modelos de MARCUS (1980) e COLLIER; GOLDSMITH (1983), que o aplicaram para o ambiente urbano.

Os modelos de SHARAN; SELVAKUMAR (1999) e de BRUCE; BRUCE (2003), também com bases fisiológicas, são mais completos e similares ao presente. Tem como princípio a divisão do corpo em compartimentos. O primeiro considera, além do *CO*, as trocas dos gases O_2 , CO_2 e nitrogênio (N_2) no pulmão. Já o outro considera somente o transporte de *CO* e O_2 , porém representando todo o corpo.

1.4 Objetivo

O objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de um modelo matemático que represente o funcionamento do sistema respiratório considerando o transporte dos gases monóxido de carbono (CO), oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2). O método utilizado é a divisão dos diversos reservatórios de sangue e gases do corpo humano em compartimentos. São eles:

- compartimento alveolar;
- compartimentos capilares pulmonares;
- compartimento arterial;
- compartimento capilar tecidual;
- compartimento tecidual;
- compartimento venoso.

Para cada compartimento é feito um balanço de massas considerando entrada, saída, difusão e reação de cada gás acima mencionado. O modelo também conta com os mecanismos de transporte dos gases no sangue, incluindo a influência de um gás sobre o outro. Os parâmetros utilizados são encontrados na literatura referente à fisiologia humana. De forma simplificada, o modelo representa o que ocorre no corpo humano.

Para validação do modelo proposto, simulações são comparadas com dados experimentais. Como aplicação, são analisadas algumas situações típicas onde o CO está presente. Uma delas se refere a ambientes urbanos; dados da concentração de CO na região metropolitana de São Paulo da Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB, 2005) serão utilizados para verificar os critérios de qualidade do ar para CO . Outro caso a ser simulado é a influência de variações do CO_2 e O_2 na intoxicação por CO . Em incêndios, é comum o aumento do CO_2 , por também ser resultado da combustão de materiais com carbono, e a diminuição do O_2 , consumido pelo fogo.

1.5 Aplicações

As principais aplicações exploradas nesse trabalho são a verificação da influência do CO no sistema respiratório em ambientes urbanos, onde as variações da concentração de CO no ar são pequenas e durante um longo espaço de tempo, e a influência da variação dos gases CO_2 e O_2 . Entretanto, o modelo pode servir para diversas aplicações.

Esse modelo reproduz a situação de pessoas em condições normais sem doenças ou características físicas extremas. Como os parâmetros usados são dados fisiológicos medidos e encontrados na literatura, o modelo poderá reproduzir com fidelidade situações diferentes do foco do projeto.

Casos de intoxicação severa podem ser simulados pelo modelo e merecem atenção especial pela possibilidade de resultarem em acidentes fatais, como em incêndios, garagens fechadas, cozinhas sem ventilação, indústrias entre outros.

Outra utilização do modelo é durante a eliminação do CO do sangue. Para eliminar o CO após uma intoxicação, a técnica utilizada é simplesmente deixar o indivíduo em lugar arejado afastado da presença de CO . Em situações críticas, também é possível realizar um tratamento administrando doses de 100 % de O_2 .

Com algumas modificações nos parâmetros, um modelo como o presente pode ser utilizado para situações em que a pessoa encontra-se fora dos padrões considerados comuns, como diferenças antropométricas, idade e doenças como anemia, problemas cardíacos, de insuficiência respiratória entre outras.

2. CONCEITOS FISIOLÓGICOS

Nessa parte do trabalho serão descritos alguns conceitos fisiológicos relativos ao funcionamento do sistema respiratório. Seu entendimento é necessário para a compreensão do presente trabalho, já que se refere à modelagem dos mesmos. Os conceitos fisiológicos apresentados têm como base os livros de MOUNTCASTLE (1980) e GUYTON (1992).

Os tecidos do corpo humano utilizam o O_2 para gerar energia e, como produto, geram o CO_2 . A função do sistema respiratório é transportar o O_2 do ar externo até os tecidos e remover o CO_2 dos tecidos para o ambiente. O sistema respiratório pode ser dividido em quatro partes principais:

- 1- Ventilação Pulmonar - também conhecida como respiração externa, é o processo onde o ar externo entra e sai dos pulmões;
- 2- Difusão Pulmonar - a troca de gases entre o ar presente no pulmão e o sangue que está passando por ele;
- 3- Transporte dos gases no sangue e nos tecidos;
- 4- Metabolismo dos gases.

Nos itens seguintes cada parte do sistema respiratório será descrita com mais detalhes. Para entender a relação entre cada uma dessas partes será descrito a seguir o caminho das moléculas de O_2 no sistema respiratório até serem transformadas em CO_2 e expiradas.

O ar inspirado apresenta grande concentração de O_2 (aproximadamente 21%). Percorre o caminho que começa no nariz e acaba nos alvéolos pulmonares, misturando com os gases presentes. Em volta dos alvéolos existe uma rede de capilares pulmonares por onde o sangue passa. Pela membrana localizada entre o gás alveolar e o sangue dos capilares pulmonares (membrana respiratória) ocorre troca por difusão dos gases, onde o O_2 inspirado passa para o sangue. Saindo do pulmão, o

sangue se mistura com uma parcela de sangue que não foi oxigenada (aproximadamente 2%) formando o sangue arterial. Seguindo para o lado esquerdo do coração, é bombeado para os tecidos do corpo.

Nos tecidos o O_2 reage com nutrientes produzindo CO_2 e energia, reação conhecida por metabolismo. O CO_2 volta para o sangue para poder ser removido. Esse sangue, enriquecido de CO_2 e com pouco O_2 , é o sangue venoso.

De volta para o coração, só que agora no seu lado direito, o sangue é bombeado para o pulmão. Nos capilares pulmonares novas trocas de gases são realizadas, removendo o CO_2 e oxigenando o sangue novamente.

Figura 2.1 – Representação do sistema respiratório.

2.1. Ventilação Pulmonar

2.1.1 Mecanismos

A ventilação pulmonar consiste de dois processos: a inspiração e a expiração. Ocorrem por dois mecanismos, o movimento do diafragma para cima e para baixo e a elevação e abaixamento das costelas. Em situação de repouso, o corpo humano utiliza quase que totalmente o movimento do diafragma. Durante a inspiração sua contração faz com que a parte inferior do pulmão seja tracionada e, durante a expiração, o diafragma simplesmente fica relaxado. As costelas são utilizadas quando uma maior ventilação pulmonar é necessária, como no caso de exercício físico.

Na inspiração o pulmão se expande fazendo com que a pressão pulmonar seja menor que a pressão atmosférica. Como há uma abertura entre o pulmão e o ar externo as pressões tendem a se igualar, entrando ar nos pulmões. Na expiração ocorre o oposto, o diafragma retorna a posição de repouso (arqueada para cima) fazendo com que o pulmão se contraia e eleve a pressão acima da atmosférica. Como as pressões no pulmão e atmosférica tendem a se igualar ocorre a expiração. Durante a inspiração, a pressão no pulmão fica aproximadamente 0,8 mmHg menor que a atmosférica e durante a expiração, a pressão no pulmão fica aproximadamente 0,8 mmHg maior que a atmosférica. Essa diferença de pressão faz com que aproximadamente meio litro de ar seja movido em cada processo. Esse volume é conhecido por volume corrente e representado por V_C . A inspiração dura aproximadamente dois segundos e a expiração de dois a três segundos.

2.1.2 Caminho do ar

O ar percorre um certo caminho até chegar nos pulmões. A entrada de ar ocorre pelo nariz, quando a vazão de ar pelo nariz não é suficiente a boca também é utilizada. Seguindo, o ar passa pela faringe, laringe, traquéia, brônquios, bronquíolos até atingir os alvéolos, onde ocorre a troca de gases com o sangue. Uma representação desse caminho pode ser vista na Figura 2.2. A região por onde o ar passa que não ocorre troca gasosa, ou seja, do nariz até os bronquíolos, é conhecida como espaço morto. O volume do espaço morto (V_D) para um homem jovem é de aproximadamente 150 ml.

Figura 2.2 – Caminho do ar até os pulmões [adaptado de GUYTON, 1992].

O ar ao passar pelo espaço morto se umidifica totalmente. Na temperatura corporal normal de 37 °C a pressão de vapor d'água (P_{H_2O}) é igual a 47 mmHg. Isso significa que a pressão total dos gases inspirados ao chegar nos alvéolos será igual a pressão barométrica menos 47 mmHg. Para o caso do O_2 , que corresponde a 20,94 % do ar atmosférico, a pressão parcial inspirada em mmHg será:

$$P_{O_2, in} = 0,2094 \cdot (P_{bar} - 47) \quad (2.1)$$

onde: $P_{O_2,in}$ = pressão parcial de O_2 inspirada [mmHg];

P_{bar} = pressão barométrica [mmHg].

De uma forma mais geral pode-se escrever para qualquer gás g e fração no ar inspirado $F_{g,in}$:

$$P_{g,in} = F_{g,in} \cdot (P_{bar} - 47) \quad (2.2)$$

onde: g = gás (O_2 , CO_2 ou CO);

$P_{g,in}$ = pressão parcial do gás g inspirada [mmHg];

$F_{g,in}$ = fração do gás g no ar inspirado.

Para o nível do mar, onde a pressão barométrica (P_{bar}) é igual a 760 mmHg, a pressão parcial de O_2 inspirada é igual a 149 mmHg. Em altitudes elevadas a proporção entre os gases continua a mesma, mas como a pressão barométrica diminui a pressão parcial de O_2 inspirado também diminui, causando a falta de O_2 no sangue e conseqüentemente nos tecidos. A 63000 pés de altura a pressão barométrica é igual a 47 mmHg, ficando o pulmão completamente preenchido de vapor d'água.

2.1.3 Gases atmosféricos

Os gases que fazem parte do metabolismo e os gases inertes mais envolvidos na troca respiratória estão presentes na atmosfera, com proporções segundo a Tabela 2.1. Os gases inertes, como o N_2 , são envolvidos de forma passiva na respiração, sendo utilizados como diluentes e veículos para o O_2 . Os processos metabólicos do corpo humano não ocorrem em equilíbrio com as proporções dos gases na atmosfera. O O_2 com a pressão parcial da atmosfera ao nível do mar é tóxico para a maioria dos tecidos, enquanto a pressão parcial de CO_2 é tão baixa que causaria alcalose nas células.

Tabela 2.1 – Composição gasosa da atmosfera terrestre [MOUNTCASTLE, 1980].

Elemento	% do ar seco
Nitrogênio	78,09
Oxigênio	20,94
Argônio	0,93
Dióxido de Carbono	0,03
Neônio	0,002
Hélio	0,0005
Criptônio	0,0001
Hidrogênio	0,00005
Xenônio	0,000008

O gás presente nos alvéolos tem uma composição diferente da atmosférica, criando uma interface onde a troca de gás com o sangue seja possível. São três processos que alteram a composição do gás alveolar: a troca de gases com os capilares, a passagem de gás pela via respiratória e a umidificação.

2.1.4 Ventilação alveolar

Um conceito bastante utilizado nesse trabalho é o da ventilação alveolar, representada por $\dot{V}_A$, que é a vazão de ar úmido correspondente à renovação de ar da região próxima do sangue dos capilares. Nessa região incluem-se os alvéolos, os sacos alveolares, os ductos alveolares e os bronquíolos respiratórios.

A ventilação alveolar é igual a frequência respiratória (f) vezes o volume de ar fresco que entra nos alvéolos na inspiração, segundo a eq.(2.3). A frequência respiratória é a frequência em que ocorre um ciclo de respiração, incluindo a inspiração seguida da expiração. O volume de ar fresco que chega nos alvéolos é igual à diferença entre o volume corrente (V_C) e o volume do espaço morto (V_D)

pois, durante a inspiração, a parte de ar que fica no espaço morto não é utilizada para troca e, durante a expiração, o ar do espaço morto é o primeiro a ser expirado.

$$\dot{V}_A = f \cdot (V_C - V_D) \quad (2.3)$$

onde: f = frequência respiratória [ciclos/min];

V_C = volume corrente [ml];

V_D = volume do espaço morto [ml].

Para uma pessoa em repouso, o volume corrente é igual a 500 ml, o volume do espaço morto 150 ml e a frequência respiratória 12 ciclos/min. A ventilação alveolar para um indivíduo em repouso é de 4200 ml/min (GUYTON, 1992).

O espaço alveolar tem um volume (V_A) de aproximadamente 2000 ml no final de uma expiração (MOUNTCASTLE, 1980). A cada ciclo respiratório somente 350 ml de ar é renovado, ou seja, aproximadamente 15 % do total. Isso faz com que o ar alveolar seja lentamente renovado, evitando que haja bruscas alterações na concentração do ar alveolar.

2.1.5 Normas para os volumes

Os volumes dos gases dependem da pressão e da temperatura em que eles se encontram. Os dados utilizados na fisiologia seguem duas normas, BTPS e STPD (ALTMAN; DITTMER, 1971). BTPS significa “*Body Temperature and Pressure Saturated*”, ou seja, temperatura corpórea e pressão ambiente saturada com vapor d’água. A temperatura corpórea é 37 °C e a pressão é igual a pressão barométrica (P_{bar}) menos a pressão de vapor d’água a 37 °C (47 mmHg). Essa norma é utilizada para a ventilação alveolar e volume do pulmão.

Já STPD significa “*Standard Temperature and Pressure Dry*”, ou seja, temperatura padrão e pressão padrão seca. A temperatura padrão é 0 °C e a pressão ao nível do mar. Essa norma é utilizada para o consumo e geração dos gases durante o metabolismo e também para expressar os volumes dos gases no sangue.

Para corrigir um volume entre as duas normas utiliza-se a seguinte relação.

$$V_{BTPS} \cdot \frac{P_{bar} - 47}{273 + 37} = V_{STPD} \cdot \frac{760}{273} \quad (2.4)$$

onde: V_{BTPS} = volume em BTPS;

V_{STPD} = volume em STPD.

2.2 Difusão pulmonar

2.2.1 Membrana respiratória

Nos pulmões existem cerca de 300 milhões de alvéolos com diâmetro médio de 0,28 mm. Em volta de suas paredes extremamente finas passa uma rede de capilares, fazendo com que os gases presentes nos alvéolos estejam próximos do sangue.

A composição das membranas existentes entre os gases e o sangue é conhecida por membrana respiratória (também conhecida por membrana pulmonar). A Figura 2.3 mostra as camadas existentes dos alvéolos até o sangue, junto com uma representação da variação da pressão parcial de O_2 (P_{O_2}). As moléculas de O_2 no espaço alveolar, passam pela membrana alveolar, pelo espaço intersticial existente entre os alvéolos e os capilares e pela parede dos capilares. No sangue, parte do O_2 permanece dissolvido no plasma e parte reage com a hemoglobina (Hb) nos glóbulos vermelhos, componentes celulares também conhecidos por hemácias.

Figura 2.3 – Caminho do O_2 do espaço alveolar até a reação com a hemoglobina no glóbulo vermelho. A curva mostra uma representação da variação da P_{O_2} .

A espessura média da membrana respiratória é de aproximadamente $0,6 \mu\text{m}$ e a área total é de aproximadamente 70 m^2 para um adulto normal. O volume de sangue nos capilares varia de 60 a 140 ml. Como a área de troca é grande comparada com o volume de sangue a troca de gases no pulmão ocorre com grande velocidade. A Tabela 2.2 mostra algumas dimensões e características da membrana respiratória.

Tabela 2.2 – Estimativas de dimensões da membrana respiratória [MOUNTCASTLE, 1980].

Membrana	Dimensões
Número de alvéolos	$300 \cdot 10^6$
Diâmetro alveolar	$280 \mu\text{m}$
Área alveolar total	70 m^2
Espessura da membrana	$0,36 \mu\text{m} - 2,5 \mu\text{m}$
Comprimento capilar	$10,3 \mu\text{m}$
Volume capilar	$60 \text{ ml} - 140 \text{ ml}$
Tempo de trânsito sanguíneo	
Repouso	$0,75 \text{ s}$
Exercício	$0,34 \text{ s}$

Os capilares têm diâmetro médio muito pequeno ($\sim 5 \mu\text{m}$), com isso as hemácias passam uma de cada vez e em contato com a parede dos capilares, facilitando a troca de gases já que eles passam por uma pequena quantidade de plasma. Uma hemácia demora aproximadamente 0,75 segundo para passar pelo pulmão através dos capilares. Todos esses fatores fazem com que a troca dos gases através da membrana respiratória seja realizada rapidamente, mas não instantânea. São dois os eventos que determinam a taxa de transferência dos gases: a difusão através das membranas e as reações químicas no sangue.

2.2.2 Uniformidade dos gases

O gás presente nos alvéolos não tem composição uniforme. Entretanto, como a taxa de renovação do ar é lenta as diferenças das pressões parciais dos gases são pequenas. Com isso, para efeitos da difusão pulmonar, a composição do gás pode ser considerada constante em todos os alvéolos. As pressões parciais dos gases nos alvéolos são representadas por $P_{g,A}$, ou $P_{CO_2,A}$, $P_{O_2,A}$ e $P_{CO_2,A}$ para cada gás.

Já nos capilares pulmonares há uma grande diferença de pressão parcial dos gases no sangue. O sangue entra nos capilares com uma pequena quantidade de O_2 e uma grande quantidade de CO_2 e, enquanto passa pelos mesmos, é oxigenado e o CO_2 eliminado. Como a capacidade de difusão é grande e eficiente, para condições de repouso o sangue satura quase que totalmente de O_2 em 1/3 do trajeto nos capilares pulmonares. Em caso de exercício físico ou falta de oxigênio o sangue demora mais tempo para saturar de O_2 . Na Figura 2.4 há uma representação do comportamento da variação das pressões parciais de O_2 (P_{O_2}) e CO_2 (P_{CO_2}) ao longo dos capilares para condições normais.

Figura 2.4 – Variação de P_{O_2} (a) e P_{CO_2} (b) ao longo dos capilares pulmonares.

2.2.3 Capacidade de difusão

A capacidade de difusão dos gases através da membrana respiratória é conhecida na fisiologia por D_L e é definida como o volume de gás que passa pela membrana por minuto para uma diferença de pressão de 1 mmHg. Esta variável expressa a relação entre a quantidade de um determinado gás que passa pela membrana respiratória e a diferença entre as pressões parciais do alvéolo e a média dos capilares pulmonares, segundo a seguinte equação:

$$D_{L,g} = \frac{\dot{V}_g}{P_{g,A} - \bar{P}_{g,cp}} \quad (2.5)$$

onde: $D_{L,g}$ = capacidade de difusão do gás g através da membrana respiratória

[ml de g / min / mmHg];

$\dot{V}_g$ = vazão do gás g através da membrana respiratória [ml/min];

$P_{g,A}$ = pressão parcial do gás g nos alvéolos [mmHg];

$\bar{P}_{g,cp}$ = média da pressão parcial do gás g nos capilares pulmonares [mmHg].

O sentido em que ocorre a difusão dos gases depende da pressão parcial de cada gás. Para o caso do O_2 , a P_{O_2} nos alvéolos é maior do que no sangue, então o O_2 se difunde dos alvéolos para o sangue. Já para o CO_2 ocorre o contrário, como a P_{CO_2} é maior no sangue o CO_2 se difunde através da membrana respiratória do sangue para os alvéolos. O CO é produzido pelo ser humano, quando respirando ar puro segue o mesmo sentido que o CO_2 . Já no caso de intoxicação a concentração nos alvéolos passa a ser superior ao sangue e o CO segue o mesmo sentido que o O_2 .

A representação da capacidade de difusão dos gases na membrana respiratória por um só parâmetro (D_L) é uma simplificação. Inclui tanto a difusão pelas membranas (Figura 2.3) como a velocidade das reações químicas nos glóbulos vermelhos. Essa varia em função da saturação do sangue pelos gases. Existem na literatura alguns trabalhos que consideram a variação da velocidade da reação química separadamente, discutidos na revisão de HUGHES; BATES (2003). JONES et al. (1982) verificaram que não há diferença significativa nos valores da capacidade de difusão do CO para diferentes concentrações de CO no ar inspirado (1, 300 e 3000 ppm). Como o foco do presente trabalho é a reação do corpo humano frente a variações de concentrações de CO no ar inspirado, a capacidade de difusão será representada por um valor constante de D_L para cada gás, ou seja, a velocidade das reações químicas nos glóbulos vermelhos é considerada constante.

Além da diferença de pressão parcial e reação química existem outros fatores que alteram a velocidade de difusão dos gases: a solubilidade do gás no líquido, a área da seção transversal de troca, a espessura da membrana respiratória e a massa molecular do gás. A temperatura também é um fator importante, mas ela pode ser considerada constante, em torno de 37 °C, na parte interna do corpo humano.

Dentre esses fatores, os que variam entre um gás e outro são a solubilidade e a massa molecular. É comum na fisiologia comparar a velocidade de difusão dos gases os relacionando. Se a velocidade da reação química dos gases no sangue não for considerada, a difusão é proporcional à solubilidade do gás na água e

inversamente proporcional a raiz quadrada da massa molecular. Desse modo, a capacidade de difusão do O_2 seria 1,23 vezes maior que a do CO e a capacidade de difusão do CO_2 seria 20,3 vezes maior que a do O_2 .

Para medir a capacidade de difusão do O_2 é necessário determinar a P_{O_2} alveolar e a P_{O_2} média dos capilares pulmonares. Essa última é de difícil medição devido a variação da P_{O_2} ao longo dos capilares pulmonares e da existência de um desvio do sangue do pulmão, que faz com que o sangue no final dos capilares seja diferente do sangue arterial.

A capacidade de difusão do CO na membrana respiratória pode ser determinada respirando uma pequena quantidade de CO . Como o CO combina no sangue rapidamente com a hemoglobina a P_{CO} nos capilares pulmonares é praticamente nula. Com isso, a diferença entre a P_{CO} nos alvéolos e nos capilares pulmonares pode ser considerada igual a P_{CO} nos alvéolos. O volume de CO respirado e a composição do ar alveolar são parâmetros fáceis de serem medidos.

A capacidade de difusão do CO_2 é difícil de ser medida porque o CO_2 se difunde rapidamente através da membrana, tornando a diferença entre a P_{CO_2} alveolar e dos capilares pulmonares muito pequena.

Além das dificuldades de medição, a capacidade de difusão varia amplamente em cada indivíduo. Depende de parâmetros fisiológicos como altura, peso, idade, sexo, além da atividade física, da posição do indivíduo e do método utilizado para medição. Por exemplo, no caso do CO , encontram-se valores da capacidade de difusão em repouso que variam de 11 a 49 ml/min/mmHg (HUGHES; BATES, 2003).

No presente trabalho, serão usados valores para as capacidades de difusão dos gases na membrana respiratória próximos da média encontrada na literatura para um

homem considerado padrão, em condições de repouso. Os valores, junto com as respectivas fontes, estão na Tabela 2.3.

Tabela 2.3 – Capacidade de difusão dos gases através da membrana respiratória.

Gás	Capacidade de difusão [ml/min/mmHg]	Fonte
<i>CO</i>	26	JONES et al. (1982)
<i>O₂</i>	26	TURINO et al. (1963)
<i>CO₂</i>	180	PIIPER et al. (1980)

Durante o exercício físico há um aumento da capacidade de difusão que, para o caso do *O₂*, pode chegar a 112 ml/min/mmHg, segundo medições de TURINO et al. (1963). Isso ocorre principalmente por um maior recrutamento dos alvéolos e capilares pulmonares e por uma relação entre a ventilação pulmonar e o débito cardíaco mais eficiente.

2.3 Transporte dos gases

Os gases *O₂*, *CO₂* e *CO* são transportados pelo sangue tanto dissolvidos fisicamente como reagidos quimicamente. A seguir será tratado como ocorre o transporte de cada gás no sangue, incluindo a interação entre eles. Também será realizada uma descrição do transporte e metabolismo dos gases nos tecidos. O texto de ROUGHTON (1964) serviu também como base para as descrições dos transportes dos gases.

O sangue é composto de uma fase líquida (plasma) e componentes celulares (glóbulos vermelhos e células brancas). A quantidade de células brancas é muito inferior à quantidade de glóbulos vermelhos, podendo ser desconsideradas. O *O₂* é transportado no sangue quase que totalmente através de reações nos glóbulos

vermelhos com a hemoglobina (~ 99 %). O CO é transportado da mesma forma que o O_2 . Já o CO_2 é carregado na forma de íons bicarbonatos tanto nos glóbulos vermelhos (~ 70 %) como no plasma (~ 10 %) e também através de reações nos glóbulos vermelhos (~ 20 %).

Nos tecidos os gases estão dissolvidos e, no caso do O_2 e do CO , também ligados à proteína mioglobina.

2.3.1 Transporte de O_2 no sangue

O O_2 é carregado dissolvido e reagido quimicamente pelo sangue. A quantidade de O_2 dissolvido no sangue é diretamente proporcional a P_{O_2} . Essa relação depende do coeficiente de solubilidade do O_2 no sangue (α_{O_2}) que é igual a 0,0000293 ml de O_2 / ml de sangue / mmHg na temperatura corpórea de 37 °C e pressão ao nível do mar (ALTMAN; DITTMER, 1971). A Lei de Henry descreve essa relação segundo a seguinte equação, considerando que o O_2 está no sangue somente dissolvido:

$$x_{O_2} = \alpha_{O_2} \cdot P_{O_2} \quad (2.6)$$

onde: x_{O_2} = conteúdo de O_2 no sangue [ml de O_2 / ml de sangue];

α_{O_2} = coeficiente de solubilidade do O_2 no sangue
[ml de O_2 / ml de sangue / mmHg].

A maior parte de O_2 é carregada pelo sangue através de reação química com a proteína hemoglobina, formando um composto chamado de oxihemoglobina, representado por HbO_2 .

Existe no sangue uma capacidade máxima do O_2 se ligar com a hemoglobina. O percentual de O_2 ligado com a hemoglobina é a saturação de O_2 , onde 100% correspondem à capacidade máxima.

O O_2 se liga quimicamente com a hemoglobina através de um átomo de ferro ferroso (Fe^{++}). Essa ligação reversível ocorre dependendo somente da P_{O_2} do sangue e é chamada de oxigenação. Cada molécula de hemoglobina contém quatro átomos de ferro, podendo se ligar a quatro moléculas de O_2 . Já a mioglobina, proteína presente nos músculos esqueléticos, que também tem a capacidade de carregar O_2 , tem somente um átomo de ferro, podendo carregar uma molécula de O_2 .

A relação entre a quantidade máxima de O_2 com a hemoglobina é de 1,34 ml de O_2 / g de Hb (GUYTON, 1992). A concentração de hemoglobina no sangue [Hb] de uma pessoa normal é de 0,15 g de Hb / ml de sangue (GUYTON, 1992). A reação reversível da hemoglobina com o O_2 costuma ser escrita da seguinte maneira:

A mesma reação ocorre no caso do CO , que compete com o O_2 pelas ligações com a hemoglobina.

A hemoglobina é formada por uma molécula de globina, seu maior componente, e quatro grupos hemáticos, cada um contendo um átomo de ferro. A globina é formada por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma se liga simetricamente a um grupo hemático através de um átomo de nitrogênio. A globina contém os elementos que fornecem ao ferro a capacidade de oxigenação.

Um conceito que será muito utilizado nesse trabalho é o da curva de dissociação, que relaciona a saturação de O_2Hb com a P_{O_2} . Varia em função da temperatura e da quantidade de CO_2 no sangue. Na Figura 2.5 há uma representação dessa curva, variando em função do CO_2 .

A curva tem essa forma porque a afinidade da hemoglobina pelo O_2 aumenta conforme aumenta a oxigenação. A ligação de um átomo de O_2 com um átomo de ferro facilita a reação do O_2 com os outros átomos de ferro de uma molécula de hemoglobina. A oxihemoglobina tem 300 vezes mais afinidade com o O_2 do que a forma desoxigenada. A inclinação grande da curva para P_{O_2} menor que 60 mmHg é importante para que nos tecidos o O_2 seja liberado com pequenas variações de P_{O_2} .

Figura 2.5 – Curva de dissociação do O_2 no sangue para diferentes valores de P_{CO_2} .

A influência da P_{CO_2} na curva de dissociação de O_2 é conhecido por “efeito Bohr”. A curva se desvia para a direita em resposta a aumentos de CO_2 e para a esquerda quando esse diminui. Como nos tecidos a P_{CO_2} é mais elevada para uma certa P_{O_2} , quantidades maiores de O_2 serão fornecidas. Já na parte superior da curva a P_{CO_2} não causa influência significativa, correspondendo a passagem de sangue no

fim dos capilares pulmonares. O efeito da temperatura na curva de dissociação é semelhante ao efeito da variação da P_{CO_2} , conforme aumenta a temperatura a curva se desloca para a direita.

O conteúdo total de O_2 pode ser escrito como:

$$x_{O_2} = \alpha_{O_2} \cdot P_{O_2} + 1,34 \cdot [Hb] \cdot \frac{S_{O_2}}{100} \quad (2.7)$$

onde $[Hb]$ = concentração de hemoglobina no sangue [g de Hb /ml de sangue];

S_{O_2} = saturação da hemoglobina por O_2 [%].

Existem na literatura diversas relações, baseadas em dados empíricos, para a determinação da curva de saturação. As mais conhecidas são a equação de Hill, que nesse trabalho é utilizada para a curva de dissociação da mioglobina segundo a eq.(2.20), e a equação de Adair, base da relação descrita pela eq.(2.8) (ROUGHTON, 1964).

A decisão sobre a representação da curva de dissociação utilizada foi baseada na pesquisa realizada por TURRI (2005). A saturação S_{O_2} pode ser obtida utilizando a relação proposta por KELMAN (1966) considerando a temperatura constante e igual a 37°C:

$$S_{O_2} = \frac{N^4 - 15 \cdot N^3 + 2045 \cdot N^2 + 2000 \cdot N}{N^4 - 15 \cdot N^3 + 2400 \cdot N^2 - 31100 \cdot N + 2,4 \times 10^6} \quad (2.8)$$

$$N = P_{O_2} \cdot 10^{(0,48 \cdot (pH - 7,4) - 0,0013 \cdot BE)} \quad (2.9)$$

onde: BE = excesso de base [mMol/L].

O termo exponencial da eq.(2.9) representa a influência do CO_2 e do pH na curva de dissociação. A Figura 2.5 foi obtida através desse modelo.

O excesso de base (BE) é o valor da quantidade de ácido ou base que teria que ser acrescida para levar um litro de sangue aos valores de $pH = 7,4$, $P_{CO_2} = 40$ mmHg e temperatura = $37^\circ C$, representada pela eq.(2.10). Em condições padrões é igual a 0 mMol/L (TURRI, 2005).

$$BE = (1 - 0,014 \cdot [Hb]) \left(\frac{[HCO_3^-]}{0,02226} - 24 \right) + (9,5 + 1,63 \cdot [Hb])(pH - 7,4) \quad (2.10)$$

onde: $[HCO_3^-]$ = quantidade de íon bicarbonato [ml de HCO_3^- / ml de sangue].

2.3.2 Transporte de CO no sangue

O CO é carregado no sangue da mesma forma que o O_2 , uma parte dissolvida e outra ligada quimicamente à hemoglobina. A parte de CO dissolvida também pode ser escrita pela Lei de Henry. O coeficiente de solubilidade do CO no sangue (α_{CO}) é igual à 0,000226 ml de CO / ml de sangue / mmHg na temperatura corpórea de $37^\circ C$ e pressão ao nível do mar (ALTMAN; DITTMER, 1971). Sua quantidade no sangue é pequena comparada aos outros gases porque a P_{CO} , mesmo em severas intoxicações, é baixa.

$$x_{CO} = \alpha_{CO} \cdot P_{CO} \quad (2.11)$$

onde: x_{CO} = conteúdo de CO no sangue [ml de CO / ml de sangue];

α_{CO} = coeficiente de solubilidade do CO no sangue

[ml de CO / ml de sangue / mmHg].

A reação reversível do CO com a hemoglobina forma a carboxihemoglobina ($HbCO$). Essa reação é muito similar à reação do O_2 com a hemoglobina. O CO se liga à hemoglobina também através do átomo de ferro. A afinidade do CO pela hemoglobina é cerca de 250 vezes maior que a do O_2 , por isso pequenas quantidades de CO são suficientes para ocupar o lugar do O_2 .

A descrição abaixo foi realizada segundo os trabalhos de ROUGHTON; DARLING (1944) e ROUGHTON (1964).

O primeiro estudo teórico entre as relações da saturação da hemoglobina na presença de O_2 e CO foi realizado por DOUGLAS et al. (1912) e é considerado um clássico. Concluiu-se que a presença de CO no sangue desloca a curva de dissociação de O_2 para a esquerda, além de diminuir sua inclinação e deixá-la mais hiperbólica. Essa variação é conhecida por “efeito Haldane”, um dos pesquisadores desse trabalho. A Figura 2.6 representa a curva de dissociação de O_2 para diversos valores de saturação da hemoglobina por CO (S_{CO}).

Baseadas nessas observações algumas relações teóricas foram desenvolvidas, entre elas a equação de Haldane (DOUGLAS et al., 1912), eq.(2.12). Essa relação vale quando o equilíbrio entre os gases no sangue é atingido.

$$\frac{S_{CO}}{S_{O_2}} = M \cdot \frac{P_{CO}}{P_{O_2}} \quad (2.12)$$

onde: S_{CO} = saturação da hemoglobina por CO [%];

M = constante de Haldane.

O valor da constante de Haldane (M) é a relação entre a afinidade da hemoglobina pelo CO e pelo O_2 . Foi determinada por diversos pesquisadores, estando normalmente entre 210 e 290, segundo ROUGHTON; DARLING (1944). No presente trabalho será utilizado o valor de 246, determinado experimentalmente por DOUGLAS et al. (1912). Segundo essa equação, supondo que metade das

hemoglobinas estão saturadas com O_2 e a outra metade por CO , nas condições atmosféricas padrões com 20,94 % de O_2 e $M = 246$, a porcentagem de CO será igual a 0,085 %.

Figura 2.6 – Curva de dissociação do O_2 no sangue para diferentes valores de S_{CO} .

Devido à similaridade entre as reações da hemoglobina com O_2 e CO , a curva de dissociação do CO na ausência de O_2 tem a mesma forma da curva de dissociação de O_2 na ausência de CO . As curvas coincidem ao multiplicar as coordenadas relativas a P_{CO} por M .

JOELS; PUGH (1958) fizeram uma comparação experimental entre as curvas para diferentes P_{CO_2} e concluíram que as curvas só não coincidem nas extremidades, porém o desvio é pequeno. A influência da P_{CO_2} foi observada ser igual para as curvas de O_2 e CO .

Existem dois teoremas, conhecidos por teoremas de Haldane, definidos devido à similaridade entre a forma das curvas. Partem do princípio que a saturação da hemoglobina com O_2 e CO pode ser determinada considerando a curva de dissociação de O_2 na ausência de CO . São descritos como:

- A saturação total das hemoglobinas por O_2 e CO pode ser determinada através da curva de dissociação de O_2 na ausência de CO , sendo a P_{O_2} igual a $P_{O_2} + M \cdot P_{CO}$.
- A eq.(2.12) é válida mesmo quando as hemoglobinas não estão completamente saturadas.

ROUGHTON; DARLING (1944) também fizeram uma comparação entre dados experimentais e curvas teóricas para O_2 e CO . Os resultados mostraram grande concordância com os dois teoremas de Haldane.

Somando a parte de CO dissolvida com a parte reagida quimicamente tem-se a seguinte relação, representando o transporte de CO no sangue. A capacidade máxima do sangue carregar CO reagido é a mesma que a do O_2 por dependerem das mesmas ligações.

$$x_{CO} = \alpha_{CO} \cdot P_{CO} + 1,34 \cdot [Hb] \cdot \frac{S_{CO}}{100} \quad (2.13)$$

2.3.3 Transporte do CO_2 no sangue

O CO_2 é transportado no sangue dissolvido, ligado à hemoglobina e como íon bicarbonato. A parte dissolvida é relacionada através da Lei de Henry, como para o O_2 e o CO , eq.(2.14). O valor do coeficiente de solubilidade do CO_2 no sangue é 0,00067 ml de CO_2 / ml de sangue / mmHg na temperatura corpórea de 37 °C e

pressão ao nível do mar (DOUGLAS et al., 1988). Aproximadamente 7 % do CO_2 no sangue encontra-se dissolvido.

$$x_{CO_2} = \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2} \quad (2.14)$$

onde: x_{CO_2} = conteúdo de CO_2 no sangue [ml de CO_2 / ml de sangue];

α_{CO_2} = coeficiente de solubilidade do CO_2 no sangue
[ml de CO_2 / ml de sangue / mmHg].

O CO_2 também se liga à proteína hemoglobina formando o composto carbamino (CO_2Hb). Entretanto, o CO_2 se liga na parte globina da molécula de hemoglobina, não ocupando o lugar das ligações com o átomo de ferro do O_2 ou do CO . A quantidade de CO_2Hb depende da saturação da hemoglobina por O_2 ou CO . Aproximadamente 20% do CO_2 é transportado no sangue dessa forma.

A maior parte do CO_2 (aproximadamente 70%) é transportado na forma de íon bicarbonato após reagir com a água. Ele é formado nas hemácias com a ajuda da enzima anidrase carbônica (AC), que acelera a reação cerca de 5000 vezes, segundo a seguinte reação:

A maioria dos íons hidrogênio formados se combinam com moléculas de hemoglobina. Já parte dos íons bicarbonato difunde-se para o plasma e parte permanece nas hemácias.

Para determinar o conteúdo total de CO_2 no sangue será utilizado o modelo proposto por DOUGLAS et al. (1988), também definido segundo a pesquisa de TURRI (2005).

$$x_{CO_2} = x_{CO_2,pl} \cdot \left(1 - \frac{0,0289 \cdot [Hb]}{(3,352 - 0,456 \cdot S_{O_2} / 100) \cdot (8,142 - pH)} \right) \quad (2.15)$$

$$x_{CO_2,pl} = \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2} \cdot (1 + 10^{(pH-6,1)}) \quad (2.16)$$

onde: $x_{CO_2,pl}$ = conteúdo de CO_2 no plasma [ml de CO_2 / ml de sangue].

A eq.(2.16) é conhecida por equação de Henderson-Hasselbalch (ROUGHTON, 1964), representando o conteúdo de CO_2 no plasma. Já a eq.(2.15) relaciona a quantidade de CO_2 no plasma com a do sangue total.

A Figura 2.7 mostra a variação do conteúdo de CO_2 em função da variação de P_{CO_2} para dois valores de P_{O_2} , segundo o equacionamento apresentado.

Figura 2.7 – Curva de dissociação do CO_2 no sangue para dois valores de P_{O_2} .

Para obter o pH considera-se que a quantidade de íon bicarbonato $[HCO_3^-]$ dada pela eq.(2.10), que define o excesso de base, é igual à quantidade de $[HCO_3^-]$ dada pela eq.(2.16), ou seja, $\alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2} \cdot 10^{(pH-6,1)}$ (TURRI, 2005).

$$[HCO_3^-] = \left[24 + \frac{BE - (9,5 + 1,63 \cdot Hb)(pH - 7,4)}{1 - 0,014 \cdot Hb} \right] \cdot 0,02226 \quad (2.17)$$

$$= \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2} \cdot 10^{(pH-6,1)}$$

Para resolver a eq.(2.17), determinando o pH em função da P_{CO_2} , utiliza-se o método da falsa posição, conforme realizado por TURRI (2005).

2.3.4 Transporte dos gases nos tecidos

Os tecidos realizam troca de gases com o sangue, quando este passa pelos capilares teciduais, através do processo de difusão. Os gases são transportados dissolvidos nos tecidos e também reagidos quimicamente no caso dos tecidos musculares. O processo do transporte dos gases nos tecidos junto com o metabolismo que nele ocorre é conhecido por respiração interna.

O transporte de O_2 e CO nos tecidos musculares ocorre de forma diferente dos tecidos não musculares. Nos tecidos não musculares o O_2 e o CO estão presentes somente na forma dissolvida, ou seja, o conteúdo dos gases é diretamente proporcional as suas pressões parciais. O CO_2 está presente na forma dissolvida em todos os tecidos, tanto muscular como não muscular. Desse modo a relação abaixo é válida para os tecidos não musculares no caso do O_2 e CO e para todos os tecidos no caso do CO_2 .

$$x_{g,t} = \alpha_{g,t} \cdot P_{g,t} \quad (2.18)$$

onde: $x_{g,t}$ = conteúdo do gás g nos tecidos [ml de g / ml de tecido];

$P_{g,t}$ = pressão parcial do gás g nos tecidos [mmHg];

$\alpha_{g,t}$ = coeficiente de solubilidade do gás g nos tecidos
[ml de O_2 / ml de tecido / mmHg].

A pressão parcial nos tecidos não musculares, musculares e nos capilares teciduais são consideradas iguais e representadas por $P_{g,t}$, pois esses volumes são considerados em equilíbrio. Os coeficientes de solubilidade dos gases nos tecidos musculares e não musculares também são considerados iguais. Os valores dos coeficientes de solubilidade são considerados iguais aos coeficientes de solubilidade dos gases na água, segundo a Tabela 2.4, para temperatura corpórea de 37 °C e pressão ao nível do mar.

Tabela 2.4 – Coeficiente de solubilidade dos gases nos tecidos a 37°C ao nível do mar
[ALTMAN; DITTMER, 1971]

Gás	Coeficiente de solubilidade nos tecidos [ml de gás / ml de tecido / mmHg]
<i>CO</i>	0,0000242
<i>O₂</i>	0,0000314
<i>CO₂</i>	0,000746

Nos tecidos musculares existe uma proteína chamada mioglobina que, assim como a hemoglobina no sangue, realiza a função de transporte de O_2 . O O_2 é transportado tanto dissolvido como reagido quimicamente com a mioglobina formando o composto oximioglobina (O_2Mb). O CO também compete com o O_2 pelas ligações com a mioglobina com afinidade cerca de 25 vezes maior formando a carboximioglobina ($COMb$). Aproximadamente 80 % dos tecidos do corpo humano são musculares.

A mioglobina é formada por uma cadeia polipeptídica e um grupo hemo, que se liga reversivelmente com uma molécula de O_2 ou CO através de um átomo de ferro (a hemoglobina, presente no sangue, tem capacidade de carregar quatro moléculas de O_2). O O_2 presente na mioglobina é liberado quando não há O_2 suficiente no sangue para os músculos. A mioglobina pode ser considerada como uma reserva de O_2 para os músculos, sendo muito utilizada em casos de exercício físico.

A capacidade máxima da mioglobina carregar O_2 pode ser estimada a partir da capacidade da hemoglobina (1,34 ml de O_2 / g de Hb) vezes a razão das massas moleculares, 68000 para Hb e 17600 para Mb (GUYTON, 1992), dividido por quatro (relação entre as quantidades de moléculas de O_2 que cada uma carrega). A concentração volumétrica média da mioglobina nos músculos é igual a 0,0053 g de Mb / ml de tecido (COBURN; MAYERS, 1971).

De forma similar ao transporte de O_2 pela hemoglobina, a quantidade de O_2 carregada pela mioglobina é igual a capacidade máxima da mioglobina carregar O_2 vezes a saturação de mioglobina ($S_{O_2, Mb}$), variando de 0 a 1, mais a parte dissolvida. Essa relação também vale para o CO .

$$x_{g,m} = \alpha_{g,t} \cdot P_{g,t} + \frac{1,34}{4} \cdot \frac{68000}{17600} \cdot 0,0053 \cdot S_{g,Mb} \quad (2.19)$$

onde: $x_{g,m}$ = conteúdo do gás g nos tecidos musculares [ml de g / ml de tecido];

$P_{O_2,m}$ = pressão parcial do gás g nos tecidos [mmHg];

$S_{g,Mb}$ = saturação da mioglobina pelo gás g [0-1].

A saturação de mioglobina por O_2 ($S_{O_2, Mb}$) varia em função de $P_{O_2,t}$ e é representada através da curva de dissociação da mioglobina. Uma equação utilizada para representar essa curva é a equação de Hill, que na sua forma geral é dada por (SCHENKMAN et al., 1997):

$$S_{O_2} = S_{O_2,\min} + \frac{(S_{O_2,\max} - S_{O_2,\min}) \cdot P_{O_2}^H}{P_{O_2}^H + P_{50}^H} \quad (2.20)$$

onde: $S_{O_2,\min}$ = mínima saturação de O_2 [0-1];

$S_{O_2,\max}$ = máxima saturação de O_2 [0-1];

H = índice empírico da interação hemo-hemo;

$P_{50} = P_{O_2}$ necessária para saturar metade das mioglobinas [mmHg].

Essa equação pode também ser utilizada para representar a curva de dissociação da hemoglobina, porém, o equacionamento apresentado no item 2.3.1 é mais completo. No caso da mioglobina, $S_{O_2,\min}$ é igual a 0 (nenhuma molécula de O_2 ligada a mioglobina) e a $S_{O_2,\max}$ é igual a 1 (todas as mioglobinas então ligadas com moléculas de O_2). Como a mioglobina é um monômero, só tendo um grupo hemo, o H é igual a 1. Desse modo a equação de Hill simplificada para a mioglobina fica:

$$S_{O_2} = \frac{P_{O_2}}{P_{O_2} + P_{50}} \quad (2.21)$$

A P_{50} varia dependendo do pH e da temperatura, entretanto, para pequenas variações, a influência desses parâmetros é desprezível. A P_{50} é igual a 2,33 mmHg (temperatura = 37 °C e $pH = 7,4$), medida por SCHENKMAN et al. (1997) através de espectroscopia.

A Figura 2.8 mostra a variação da saturação da mioglobina em relação a P_{O_2} . Pela curva pode-se verificar que as reservas de O_2 da mioglobina são utilizadas principalmente quando a P_{O_2} nos tecidos musculares está abaixo de 20 mmHg.

Figura 2.8 – Curva de dissociação do O_2 na mioglobina.

A relação da curva de dissociação da mioglobina na presença do CO é realizada do mesmo modo que a curva de dissociação da hemoglobina. A saturação total da mioglobina por O_2 e CO é equivalente a considerar a curva de dissociação da mioglobina de O_2 na ausência de CO , sendo a P_{O_2} igual a $P_{O_2} + M_{Mb} \cdot P_{CO}$, onde M_{Mb} é a relação entre as afinidades do CO e do O_2 pela mioglobina, igual a 25 (HAAB, 1990). A equação de Haldane também é válida para a mioglobina.

$$\frac{S_{CO}}{S_{O_2}} = M_{Mb} \cdot \frac{P_{CO}}{P_{O_2}} \quad (2.22)$$

onde: M_{Mb} = constante de Haldane para a mioglobina.

2.4 Metabolismo dos gases

A geração de energia no corpo humano é realizada através da oxidação de alguns compostos com ligações entre carbono e hidrogênio. Esses compostos são os carboidratos, gorduras e algumas cadeias de ligação carbono-hidrogênio. Como produto dessa oxidação são gerados CO_2 e H_2O . Esse processo é conhecido por metabolismo.

A relação entre o volume de CO_2 produzido e o volume de O_2 consumido durante um certo intervalo de tempo é chamado de quociente respiratório (QR). Ele depende do tipo de material que está sendo metabolizado. A reação de metabolismo é uma combustão de alimentos. Como exemplo pode-se citar a reação do metabolismo da glicose, que tem $QR = 1$, pois 6 moléculas de CO_2 são produzidas a cada 6 moléculas de O_2 reagidas.

Para gorduras o valor de QR fica próximo de 0,7 e para as proteínas de 0,8. Já para todo o corpo humano o valor de QR é aproximadamente de 0,85.

O consumo de oxigênio pelo corpo humano varia dependendo principalmente da atividade física do indivíduo. Para um homem normal em repouso tem-se que esse valor varia entre 200 e 300 ml de O_2 / min.

O CO é produzido pelo corpo humano de forma endógena, principalmente no processo de degradação da hemoglobina (cerca de 80%), onde um átomo de carbono é separado e catabolizado em CO . A outra parte vem da degradação de outras hemoproteínas, como a mioglobina. O órgão responsável por produzir a maior parte de CO no corpo humano é o fígado. A produção varia tanto ao longo de um dia como de um dia pro outro. COBURN et al. (1963) determinaram experimentalmente o valor de produção endógena de CO em repouso ($\dot{V}_{CO}$), chegando a 0,007 ml/min.

2.5 Distribuição sanguínea e tecidual

O sangue é distribuído pelo corpo humano com uma vazão conhecida por débito cardíaco, representada por Q_B . Para um indivíduo considerado padrão (homem com peso igual a 70 kg e altura 1,74 m) em repouso, o débito cardíaco é igual a 5600 ml/min (GUYTON, 1992). Em situações de exercício físico, esse valor pode chegar a 40000 ml/min (WILMORE e COSTILL, 2001).

No pulmão, somente uma fração do débito cardíaco realiza trocas de gases com os alvéolos. Essa fração, representada por σ , é igual a 0,98 para indivíduos em situações normais (GUYTON, 1992). O sangue que chega nos pulmões, vindo dos tecidos, é o sangue venoso. A fração de sangue venoso que não realiza trocas de gases se junta com o sangue oxigenado pelo pulmão, formando o sangue arterial. Essa fração desviada do pulmão é conhecida na fisiologia por “*shunt*”. É composta por uma parte de sangue que não passa pelo pulmão e outra, que passa pelo pulmão através dos capilares pulmonares, mas não realiza troca de gases.

O volume total de sangue no corpo humano em adultos é aproximadamente 5000 ml (GUYTON, 1992). No presente trabalho, esse volume será dividido em quatro partes. Uma representa o sangue presente nos capilares pulmonares, com volume (V_{cp}) igual a 100 ml (MOUNTCASTLE, 1980). Os outros volumes, definidos segundo GUYTON (1992), são o sangue arterial (V_a), igual a 1000 ml, o sangue venoso (V_v), igual a 3550 ml, e o sangue presente nos capilares teciduais (V_{ct}), igual a 350 ml.

O volume dos tecidos onde os gases estão presentes pode ser estimado a partir da quantidade total de água do corpo humano menos a quantidade total de sangue. Para um homem normal, o volume de água é igual a 42000 ml, resultando em um volume dos tecidos (V_t) de 37000 ml. Esse volume representa tanto os tecidos musculares como os não musculares. O volume dos tecidos musculares (V_{tm}) é

aproximadamente 30000 ml, enquanto o volume dos tecidos não musculares (V_m) é aproximadamente 7000 ml (MOUNTCASTLE, 1980).

2.6 Alterações devido atividade física

Quando o corpo humano está sujeito a algum tipo de atividade física ocorrem diversas mudanças em seu estado, incluindo variações dos parâmetros fisiológicos relativos aos sistemas respiratório e circulatório. Os dados até então apresentados neste capítulo são para um indivíduo em repouso. Entretanto, nas situações comuns de exposição ao CO , as pessoas encontram-se com algum nível de atividade física, seja em uma leitura, dirigindo um automóvel ou andando.

Serão consideradas, no presente trabalho, as alterações dos parâmetros fisiológicos mais significativos durante níveis leves de atividade física nos sistemas respiratório e circulatório. O funcionamento do corpo humano durante exercícios severos é demasiadamente complexo e foge do escopo desse trabalho. Esses parâmetros fisiológicos são o consumo de O_2 ($\dot{V}_{O_2}$), a ventilação alveolar ($\dot{V}_A$) e o débito cardíaco (Q_B). A geração de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) também é alterada proporcionalmente a variação do consumo de O_2 , sendo a relação entre eles dada pelo quociente respiratório (QR), definido no item 2.4.

A ventilação alveolar e o débito cardíaco foram interpolados linearmente em função do consumo de O_2 segundo dados experimentais de diversos autores apresentados por GUYTON (1992). A interpolação linear só não apresenta coerência com os dados para a ventilação alveolar durante exercícios severos. A eq.(2.23) representa a variação da ventilação alveolar e a eq.(2.24) a variação do débito cardíaco. Os valores apresentados são para um homem considerado padrão, peso igual a 70 kg e altura 1,74 cm.

$$\dot{V}_A = 17,55 \cdot \dot{V}_{O_2} - 99,7 \quad (2.23)$$

onde: $\dot{V}_A$ = ventilação alveolar [ml/min];

$\dot{V}_{O_2}$ = consumo de O_2 [ml/min].

$$Q_B = 7,6 \cdot \dot{V}_{O_2} + 3738 \quad (2.24)$$

onde: Q_B = débito cardíaco [ml/min].

Na Tabela 2.5 estão descritas algumas situações de atividades físicas típicas em que as pessoas possam sofrer com intoxicações ao CO . Foram selecionadas de forma a abranger uma ampla faixa de situações que variam desde trabalho leves (leitura) até pesados (corrida). O consumo de O_2 é apresentado para cada atividade, segundo dados de WILMORE; COSTILL (2001) e MOUNTCASTLE (1980). Junto estão os valores da ventilação alveolar e débito cardíaco calculados a partir da eq.(2.23) e da eq.(2.24) respectivamente.

Tabela 2.5 – Variação de parâmetros devido a atividade física.

Atividade	Consumo de O_2 [ml/min]	Ventilação alveolar [ml/min]	Débito Cardíaco [ml/min]
Repouso	245	4200	5600
Sentado (lendo)	346	5970	6370
De pé (atividade lenta)	513	8900	7640
Dirigindo um carro	634	11000	8560
Andando (5,6 km/h)	1020	17800	11500
Correndo (12,1 km/h)	2880	50500	25600

2.7 Resumo dos parâmetros fisiológicos

Nesse item será feito um resumo dos parâmetros fisiológicos que serão usados nesse trabalho. Esses parâmetros são definidos para uma pessoa considerada padrão, ou seja, um homem em repouso com peso igual a 70 kg, altura 1,74 m e área superficial de $1,84 \text{ m}^2$. Os dados estão apresentados na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 – Parâmetros fisiológicos.

Parâmetro	Variável	Valor	Unidade
ventilação alveolar	$\dot{V}_A$	Tabela 2.5	ml/min
débito cardíaco	Q_B	Tabela 2.5	
volume	alveolar	V_A	2000
	capilares pulmonares	V_{cp}	100
	arterial	V_a	1000
	capilares teciduais	V_{ct}	350
	tecidos musculares	V_{tm}	30000
	tecidos não musculares	V_{tn}	7000
	venoso	V_v	3550
coeficiente de difusão	CO	$D_{L,CO}$	26
	O_2	D_{L,O_2}	26
	CO_2	D_{L,CO_2}	180
consumo / geração	CO	$\dot{V}_{CO}$	0,007
	O_2	$\dot{V}_{O_2}$	Tabela 2.5
	CO_2	$\dot{V}_{CO_2}$	$0,85 \cdot \dot{V}_{O_2}$
fração de sangue que passa pelo pulmão	σ	0,98	

Tabela 2.6 (continuação) – Parâmetros fisiológicos.

coeficiente de solubilidade	sangue	CO	α_{CO}	0,0000226	ml/ml/mmHg
		O_2	α_{O_2}	0,0000293	
		CO_2	α_{CO_2}	0,00067	
	tecidos	CO	$\alpha_{CO,t}$	0,0000242	
		O_2	$\alpha_{O_2,t}$	0,0000314	
		CO_2	$\alpha_{CO_2,t}$	0,000746	
concentração de hemoglobina			$[Hb]$	0,15	g/ml
constante de Haldane para a Hb			M	246	
constante de Haldane para a Mb			M_{Mb}	25	

3. REVISÃO DA LITERATURA

Os modelos utilizados para calcular a quantidade de carboxihemoglobina (*COHb*) no sangue podem ser separados em dois tipos: os modelos empíricos, onde a modelagem é feita através de dados experimentais; e os modelos teóricos, onde conceitos fisiológicos são utilizados para gerar o modelo, como o presente trabalho.

3.1 Modelos Empíricos

Os modelos empíricos são feitos a partir de resultados experimentais. Gera-se um equacionamento interpolando valores observados de *COHb* durante determinado período de tempo. Esse tipo de modelagem funciona bem para a faixa de valores em que o experimento foi realizado. Entretanto, quando há diferenças nas condições em que a simulação é realizada, os resultados apresentam-se incorretos.

É grande o uso desses modelos devido a sua simplicidade. Estimativas de *COHb* podem ser realizadas rapidamente em funções de poucos parâmetros, como o tempo, quantidade de *CO* inspirada e *COHb* inicial no sangue.

Os modelos empíricos de FORBES et al. (1945), PACE et al. (1946), LILIENTHAL; PINE (1946), apresentados na Tabela 3.1 são simples, conhecidos e funcionam bem somente para uma pequena faixa de valores de *CO*.

Os modelos de PETERSON; STEWART (1970) e STEWART et al. (1973) se adequam a uma maior faixa de situações e são utilizados ainda nos dias de hoje para estimar rapidamente o nível de *COHb*.

Já os modelos de GOLDSMITH et al. (1963), OTT; MAGE (1978) e VENKATRAM; LOUCH (1979) são utilizados para simular situações de flutuação da exposição ao *CO* em ambientes urbanos.

Tabela 3.1 – Modelos empíricos simples.

Autor	Modelo	
FORBES et al. (1945)	$COHb = 3 \cdot F_{CO,in} \cdot t$	(3.1)
PACE et al. (1946)	$COHb = \frac{100 \cdot F_{CO,in} \cdot \dot{V}_E \cdot t}{46,5 \cdot V_B}$	(3.2)
LILIENTHAL; PINE (1946)	$COHb = 0,05 \cdot P_{CO,in} \cdot t \cdot \dot{V}_E$	(3.3)

onde: $COHb$ = saturação de carboxihemoglobina [%];

$F_{CO,in}$ = fração de CO no ar inspirado [%];

$\dot{V}_E$ = ventilação externa [L/min];

t = tempo de exposição ao CO [min];

V_B = volume de sangue [L];

$P_{CO,in}$ = pressão parcial de CO no ar inspirado [mmHg].

O modelo de PETERSON; STEWART (1970) foi elaborado utilizando os dados de um experimento realizado por STEWART et al. (1970). A $COHb$ foi medida em exposições de concentrações de CO de 1, 25, 50, 100, 200, 500 e 1000 ppm por períodos de trinta minutos a vinte e quatro horas. Também foi medido o período de pós-exposição, incluindo tratamentos com oxigênio puro a 1 e 3 atm. Com esses dados foram testadas diversas equações de regressões. O modelo empírico resultante é representado através da eq.(3.4), com coeficiente de regressão de 0,985, significando que os resultados obtidos estão perto do experimental considerando a faixa de valores até 1000 ppm. Esse modelo tem a facilidade de ser uma equação algébrica simples, podendo ser resolvida rapidamente.

$$\log(COHb) = 0,85753 \cdot \log(F_{CO,in}) + 0,62995 \cdot \log(t) - 0,00094 \cdot t' - 2,29519 \quad (3.4)$$

onde: $F_{CO,in}$ = fração de CO no ar inspirado [ppm];

t' = tempo de pós-exposição [min].

Dando continuação a esse trabalho, STEWART et al. (1973) publicaram outro modelo com experimentos de exposição ao *CO* com concentrações elevadas, entre 1000 e 35600 ppm, entre quarenta e cinco segundos e dez minutos. Desses experimentos foi gerada a eq.(3.5), com coeficiente de regressão igual a 0,995, o que significa que a equação representa bem os dados experimentais para essa faixa de valores.

$$\log\left(\frac{COHb}{V_{in}}\right) = 1,036 \cdot \log(F_{CO,in}) - 4,4793 \quad (3.5)$$

onde: V_{in} = volume de ar inspirado [L].

Os critérios de qualidade do ar (35 ppm por 1 h e 9 ppm por 8 h - Tabela 1.2), baseados no fato que o nível de *COHb* no sangue não deve superar o limite de 2 %, foram obtidos segundo a relação de PETERSON; STEWART (1970) apresentada pela eq.(3.4), definidos com determinada margem de segurança. Resolvendo a eq.(3.4) para os valores dos critérios de qualidade do ar, chega-se a níveis de *COHb* de 1,4 % para o critério de 1 h e 1,6 % para o critério de 8 h, valores abaixo do limite de 2 %. Entretanto, esses valores são para períodos constantes de concentração, não correspondendo à realidade de um ambiente urbano (OTT; MAGE, 1978).

GOLDSMITH et al. (1963) fizeram um modelo empírico para estudar a influência da flutuação da exposição ao *CO* na *COHb*, representado pela eq.(3.6). Um dos autores realizou um experimento medindo a *COHb* em dois indivíduos, sendo um deles fumante, no decorrer de um dia. Também foram medidas as concentrações de *CO* no ar. Simulações com o modelo foram realizadas e comparadas com os dados experimentais. Obtiveram bons resultados para o indivíduo não fumante.

$$\frac{dCOHb}{dt} = b \cdot (COHb_{\infty} - COHb) \quad (3.6)$$

onde: b = constante, na absorção $b = 0,00404$ e na eliminação $b = 0,0033$;

$COHb_{\infty} = COHb$ em equilíbrio com o ar, dado pela relação de Haldane, eq.(2.12), em função das concentrações dos gases no ar [%].

O modelo de OTT; MAGE (1978) foi também utilizado para verificar a influência da flutuação da concentração de CO no nível de $COHb$. Foram simulados dados de concentração de CO na cidade de San José, Estados Unidos, no ano de 1970. Chegaram à conclusão de que algumas vezes o limite de $COHb$ de 2 % foi excedido sem ter passado os limites segundo os critérios de qualidade do ar, ou seja, a margem de segurança não está correta considerando as variações na concentração de CO . A seguinte equação diferencial linear, baseada em dados experimentais, representa o modelo para $F_{CO,in}$ menor que 100 ppm. Também foi realizado um estudo sobre picos na concentração de CO que não seriam considerados pelo fato da medição ter sido feita de uma em uma hora. Com a inclusão desses picos a $COHb$ pode ser alterada em até 21%.

$$2,49 \cdot \frac{dCOHb}{dt} + COHb - 0,5 = 0,15 \cdot F_{CO,in} \quad (3.7)$$

Outro modelo utilizado para verificar padrões de qualidade do ar foi o de VENKATRAM; LOUCH (1979). O modelo apresentado é similar ao modelo de OTT; MAGE (1978), sendo ambos baseados nos mesmos dados experimentais. Foi feita uma simulação para um dia crítico em 1976 na cidade de Toronto, Canadá. Chegaram à conclusão de que o critério de 8 h subestima a qualidade do ar e não deve ser usado como padrão.

3.2 O modelo de Coburn-Forster-Kane (CFK)

Em 1965, Coburn, Forster e Kane (COBURN et al., 1965) desenvolveram o modelo que até hoje é o mais utilizado para calcular a variação de $COHb$ frente à intoxicação de CO . Esse modelo é o primeiro que considera variáveis fisiológicas ao

invés do ajuste de dados experimentais. Uma outra inovação é a consideração da produção endógena de CO pelo corpo humano. As equações foram determinadas tanto para regime transitório, através de equação diferencial, como para regime permanente. A seguir será descrito como as equações foram obtidas.

No desenvolvimento das equações foram feitas as seguintes suposições: a quantidade de CO no corpo está em equilíbrio com a $COHb$ do sangue; a pressão de CO é a mesma em todo o espaço alveolar; o volume inspirado é igual ao expirado; e o CO só é trocado pelos pulmões.

A variação da quantidade total de CO no corpo humano pode ser descrita pela produção endógena ($\dot{V}_{CO}$) menos a quantidade trocada por difusão pelo pulmão, segundo a seguinte equação.

$$\frac{dCO}{dt} = \dot{V}_{CO} - D_{L,CO} \cdot (\bar{P}_{CO,cp} - P_{CO,A}) \quad (3.8)$$

onde: CO = quantidade total de CO no corpo humano em STPD [ml];

t = tempo [s];

$\dot{V}_{CO}$ = taxa de produção endógena de CO em STPD [ml/min];

$D_{L,CO}$ = coeficiente de difusão pulmonar [ml/min/mmHg];

$\bar{P}_{CO,cp}$ = pressão parcial média de CO nos capilares pulmonares [mmHg];

$P_{CO,A}$ = pressão parcial de CO nos alvéolos [mmHg].

Fazendo um balanço no pulmão, a variação do CO no corpo pode ser escrita relacionando a produção endógena com a diferença entre a quantidade de CO inspirada e expirada. A pressão parcial de CO expirada é igual à pressão parcial de CO nos alvéolos.

$$\frac{dCO}{dt} = \dot{V}_{CO} - \frac{\dot{V}_A \cdot (P_{CO,A} - P_{CO,in})}{P_{bar} - P_{H_2O}} \quad (3.9)$$

onde: $\dot{V}_A$ = ventilação alveolar em STPD [ml/min];

$P_{CO,in}$ = pressão parcial de CO inspirado [mmHg];

P_{bar} = pressão barométrica [mmHg];

P_{H_2O} = pressão de vapor d'água no pulmão [mmHg].

Da eq.(3.8) e eq.(3.9):

$$P_{CO,A} = \frac{\bar{P}_{CO,p} + \frac{P_{CO,in} \cdot \dot{V}_A}{D_{L,CO} \cdot (P_{bar} - P_{H_2O})}}{\frac{\dot{V}_A}{D_{L,CO} \cdot (P_{bar} - P_{H_2O})} + 1} \quad (3.10)$$

Assumindo que as reações químicas estão em equilíbrio, a relação de Haldane, eq.(2.12), pode ser utilizada para relacionar a P_{O_2} e a P_{CO} com as respectivas concentrações dos gases no sangue dos capilares pulmonares, em ml de gás por ml de sangue. As concentrações dos gases O_2 e CO são consideradas diretamente proporcionais à suas respectivas saturações.

$$\bar{P}_{CO,cp} = \frac{x_{CO} \cdot \bar{P}_{O_2,cp}}{x_{O_2} \cdot M} \quad (3.11)$$

onde: x_{CO} = conteúdo de CO no sangue [ml de CO / ml de sangue];

x_{O_2} = conteúdo de O_2 no sangue [ml de O_2 / ml de sangue];

$\bar{P}_{O_2,cp}$ = pressão parcial média de O_2 nos capilares pulmonares [mmHg];

M = constante de Haldane.

Assume-se que o conteúdo de O_2 , representado por x_{O_2} , é constante. Substituindo as eq.(3.10) e eq.(3.11) na eq.(3.8), considerando que a quantidade total de CO no corpo (CO) é igual ao conteúdo de O_2 vezes o volume de sangue no corpo (V_B), chega-se à equação de CFK na forma diferencial.

$$V_B \cdot \frac{dx_{CO}}{dt} = \dot{V}_{CO} - \left[\frac{x_{CO} \cdot \bar{P}_{O_2, cp}}{x_{O_2} \cdot M} + P_{CO, in} \right] \cdot \frac{1}{\frac{1}{D_{L, CO}} + \frac{P_{bar} - P_{H_2O}}{\dot{V}_A}} \quad (3.12)$$

No trabalho original, o termo $P_{bar} - P_{H_2O}$ foi substituído por 713, que é o valor da pressão barométrica ao nível do mar (760 mmHg) menos a P_{H_2O} para a temperatura interna do corpo humano de 37 °C (47 mmHg). Um exemplo de soluções da equação de CFK está representado na Figura 3.1.

Figura 3.1 – Soluções da equação de CFK [COBURN; FORMAN, 1987].

A eq.(3.12) também pode ser escrita para regime permanente, após um espaço infinito de tempo.

$$x_{CO} = \left[P_{CO, in} + \dot{V}_{CO} \cdot \left(\frac{1}{D_{L, CO}} + \frac{P_{bar} - P_{H_2O}}{\dot{V}_A} \right) \right] \cdot \frac{M \cdot x_{O_2}}{\bar{P}_{O_2, cp}} \quad (3.13)$$

É interessante observar na eq.(3.13) que, no segundo membro, o primeiro termo corresponde à parte exógena e o segundo termo a produção endógena de CO . Nessas equações a quantidade de O_2 ligada à hemoglobina é considerada constante, entretanto, para altas quantidades de $COHb$ essa consideração não é válida. Para resolver isso pode-se substituir x_{O_2} por $(1,38 \cdot [Hb] - x_{CO})$, tornando a equação de CFK não linear (EPA, 2000).

Na literatura existem diversas aplicações da equação de CFK. Entre as aplicações para flutuações no ambiente urbano pode-se citar MARCUS (1980), que aplicou essas equações para os dados experimentais de GOLDSMITH et al. (1963) e chegou a bons resultados, considerando a equação linear para $COHb < 3,6 \%$, e a não linear para $COHb$ mais elevados.

Também no trabalho de COLLIER; GOLDSMITH (1983), onde a equação de CFK foi utilizada junto com os teoremas de Haldane (item 2.3.2) e uma relação para a curva de dissociação de O_2 , verificando a influência da altitude nos critérios de qualidade do ar para o CO . Nesses critérios, são citados dois valores para as durações de 1 h e 8 h (Tabela 1.2). Um dos valores é volumétrico, em ppm, e o outro gravimétrico, em mg/m^3 . Entretanto, na altitude essas unidades se diferem, para uma mesma concentração em ppm a concentração gravimétrica é menor. Os autores concluíram que os critérios de qualidade do ar, definidos ao nível do mar, não precisam ser alterados na altitude se forem considerados em termos volumétricos. Já para os termos gravimétricos eles precisam ser reduzidos.

3.3 Modelos multicompartimentais

Os modelos multicompartimentais, que utilizam o conceito da divisão do corpo humano em compartimentos são recentes na literatura. Existem dois trabalhos de grande importância, os modelos de SHARAN; SELVAKUMAR (1999) e de BRUCE; BRUCE (2003), que serão detalhados a seguir.

3.3.1 O modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999)

Esse modelo é uma evolução de dois outros modelos desenvolvidos pelo mesmo grupo de pesquisadores. No primeiro deles, SHARAN et al. (1990), fizeram um modelo composto por dois compartimentos, um representando os alvéolos e outro os capilares pulmonares, considerando somente o transporte do CO . Foi desenvolvido para regime permanente e utilizado para variações temporais considerando que, após um ciclo cardíaco (passagem do sangue por todo o corpo), a composição do sangue venoso passa a ser a mesma do sangue arterial do ciclo anterior. Os resultados ficaram bem próximos comparando-os com a equação de CFK.

O seguinte modelo foi o de SELVAKUMAR et al. (1992), onde foi considerada a troca simultânea dos gases O_2 , CO_2 , CO e o gás inerte nitrogênio (N_2) no pulmão. A influência entre eles foi representada através de curvas de dissociação. Os capilares pulmonares foram representados por vários compartimentos em série realizando troca de gases por difusão com o compartimento alveolar. Esse modelo também foi desenvolvido para regime permanente e as simulações em função do tempo foram feitas considerando a composição do sangue venoso, após um ciclo cardíaco, igual à composição arterial do ciclo anterior menos o consumo (O_2) ou geração (CO_2) pelo corpo.

A aplicação desse modelo foi a verificação da variação do nível de $COHb$ na altitude, incluindo uma análise sobre os critérios de qualidade de ar de 1 h e 8 h (Tabela 1.2). Concluíram que, considerando o critério volumétrico, em ppm, o nível de $COHb$ é inferior na altitude em relação ao nível do mar. Já para o critério expresso no padrão gravimétrico, em mg / m^3 de ar, o nível de $COHb$ na altitude é maior que ao nível do mar. Portanto o critério volumétrico é mais apropriado, conclusão também obtida por COLLIER; GOLDSMITH (1983). O modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999), descrito detalhadamente a seguir, é uma transformação desse modelo para regime transitório.

O modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999) foi também formulado considerando as trocas simultâneas dos gases O_2 , CO_2 , CO e N_2 no pulmão. A $COHb$ é computada em regime transitório como resultado da exposição ao CO . Foram usadas funções não lineares para representar as curvas de dissociação. A aplicação principal é analisar o método de expiração final, usado para determinar a pressão parcial de CO alveolar ($P_{CO,A}$) e a $COHb$ devido as dificuldades existentes em analisar amostras de sangue. Consiste em analisar o ar expirado do pulmão, descartando os 500 ml iniciais após segurar a respiração por vinte segundos. Nesse tempo considera-se que o ar alveolar atinge o equilíbrio com o sangue nos capilares pulmonares. Além dessa aplicação, o modelo pode ser utilizado para calcular a $P_{CO,A}$ e a $COHb$ no sangue para variações do CO no ar inspirado em regime transitório.

Nesse modelo os capilares pulmonares são representados por uma série de compartimentos em contato com um compartimento alveolar. Entre os compartimentos dos capilares pulmonares e o compartimento alveolar há uma barreira onde os gases são trocados por difusão homogênea. A Figura 3.2 mostra uma representação desse modelo.

Figura 3.2 – Representação do modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999).

O ar inspirado entra no compartimento alveolar com vazão $\dot{V}_{A,in}$ e sai com vazão $\dot{V}_{A,ex}$, em BTPS. Os compartimentos capilares pulmonares estão em série e o sangue passa por eles com vazão Q_B . O sangue venoso entra no primeiro compartimento capilar pulmonar e pelo último compartimento sai sangue arterial.

Em cada compartimento capilar pulmonar foi feito um balanço de massa representando a variação do conteúdo de cada gás no sangue.

$$V_{cp} \cdot \frac{dx_{g,cp(i)}}{dt} = -Q_B \cdot (x_{g,cp(i)} - x_{g,cp(i-1)}) + D_{L,g} \cdot (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) \quad (3.14)$$

onde: V_{cp} = volume de sangue em cada compartimento capilar pulmonar [ml];

g = gás ($g = 1, 2, 3$ e 4 corresponde a O_2 , CO_2 , CO e N_2 respectivamente);

i = número do compartimento capilar pulmonar ($1 \leq i \leq n$, $n = 10$);

$x_{g,cp(i)}$ = conteúdo do gás g no compartimento capilar pulmonar i ,

$x_{g,cp(0)}$ representa o conteúdo venoso [ml de g / ml de sangue];

Q_B = vazão de sangue pelos capilares pulmonares [ml/min];

$D_{L,g}$ = coeficiente de difusão do gás g na membrana respiratória

[ml/mmHg/min];

$P_{g,A}$ = pressão parcial do gás g no compartimento alveolar [mmHg];

$P_{g,cp(i)}$ = pressão parcial do gás g no compartimento capilar pulmonar i

[mmHg].

No compartimento alveolar também foi feito um balanço de massa chegando na seguinte equação.

$$V_A \cdot \frac{dP_{g,A}}{dt} = \dot{V}_{A,in} \cdot P_{g,in} - \dot{V}_{A,ex} \cdot P_{g,A} - \frac{310}{273} \cdot 760 \cdot D_{L,g} \cdot \sum_{i=1}^n (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) \quad (3.15)$$

onde: V_A = volume do compartimento alveolar em BTPS [ml];

$\dot{V}_{A,in}$ = vazão de ar inspirado em BTPS [ml/min];

$P_{g,in}$ = pressão parcial do gás g no ar inspirado [mmHg];

$\dot{V}_{A,ex}$ = vazão de ar expirado em BTPS [ml/min].

A razão 310/273 é uma correção da variável $D_{L,g}$ por ser definida na temperatura de 273 K (STPD), sendo as ventilações e volume pulmonar definidas na temperatura corpórea de 310 K (BTPS). Todas as outras variáveis são definidas em STPD. Já a multiplicação por 760, pressão barométrica ao nível do mar, também vem da definição de $D_{L,g}$, eq.(2.5), onde a multiplicação pela diferença de pressão gera uma vazão volumétrica. Para relacionar a vazão de ar inspirada $\dot{V}_{A,in}$ com a vazão de ar expirada $\dot{V}_{A,ex}$ foi considerada a diferença entre os conteúdos dos gases no sangue arterial e venoso.

O equacionamento do transporte dos gases no sangue consiste em relacionar o conteúdo dos gases com suas respectivas pressões parciais. Os gases são carregados tanto dissolvidos como reagidos quimicamente (exceto o N_2 , que está somente dissolvido). Como forma geral segue a seguinte relação.

$$x_g = \alpha_g \cdot P_g + C_g \cdot S_g(P_g) \quad (3.16)$$

onde: x_g = conteúdo do gás g no sangue [ml de g / ml de sangue];

α_g = coeficiente de solubilidade do gás g no sangue
[ml de g / ml de sangue / mmHg];

P_g = pressão parcial do gás g no sangue [mmHg];

C_g = capacidade do sangue carregar o gás g [ml de g / ml de sangue];

S_g = saturação representada pela curva de dissociação em função de P_g .

Para representar a curva de dissociação dos gases O_2 , CO_2 e CO foram usadas as relações apresentadas na Tabela 3.2. Para relacionar a dissociação entre os gases O_2 e CO usou-se as leis de Haldane, eq.(3.18) e eq.(3.19).

Tabela 3.2 - Equações da curva de dissociação de SHARAN; SELVAKUMAR (1999).

Curva de dissociação de O_2 na ausência de CO para uma pressão parcial P_{O_2} :

$$S_{O_2}(P_{O_2}) = \frac{P_{O_2}^3 + 150 \cdot P_{O_2}}{P_{O_2}^3 + 150 \cdot P_{O_2} + 23400} \quad (3.17)$$

Relações de Haldane (M = constante de Haldane):

$$\frac{S_{CO}}{S_{O_2}} = M \cdot \frac{P_{CO}}{P_{O_2}} \quad (3.18)$$

$$S_{CO} + S_{O_2} = S_T = S_{O_2}(P_T) \quad (3.19)$$

utiliza a curva de dissociação de O_2 com P_T

Definição de P_T com correção de P_{CO_2} e pH :

$$P_T = (P_{O_2} + M \cdot P_{CO}) \cdot 10^{[0,06 \cdot \log(40/P_{CO_2}) + 0,4 \cdot (pH - 7,4)]} \quad (3.20)$$

Curva de dissociação de CO_2 :

$$S_{CO_2} = \frac{0,063 \cdot P_{CO_2}^{0,83083}}{1 + 0,063 \cdot P_{CO_2}^{0,83083} + 0,275 \cdot S_T} \quad (3.21)$$

Um dos resultados feitos com esse modelo, Figura 3.3, faz uma comparação com os dados experimentais obtidos por PETERSON; STEWART (1970) e o modelo CFK. As curvas obtidas encontram-se mais perto dos resultados experimentais que o modelo CFK. Para pequenas quantidades de CO inspirado (100 ppm e 200 ppm) a quantidade de $COHb$ está próxima dos dados experimentais, entretanto, conforme a quantidade de CO inspirado aumenta, a curva se distancia.

Figura 3.3 – Resultados do modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999). As linhas contínuas representam o modelo de SHARAN; SELVAKUMAR (1999), as linhas tracejadas o modelo de CFK e os pontos são os resultados experimentais de PETERSON; STEWART (1970), sendo $+$ = 50 ppm, o = 100 ppm, Δ = 200 ppm e $\square$ = 500 ppm.

3.3.2 O modelo de BRUCE; BRUCE (2003)

O outro modelo similar ao presente que será discutido é o de BRUCE; BRUCE (2003). Nesse modelo, o corpo é dividido em 5 compartimentos: alveolar, arterial, venoso, tecidos musculares e tecidos não musculares. Além da ligação do *CO* com a proteína hemoglobina (*Hb*) no sangue, o modelo considera também o *CO* ligado à proteína mioglobina (*Mb*), presente nos tecidos musculares. A Figura 3.4 mostra uma representação do modelo.

Figura 3.4 – Representação do modelo de BRUCE; BRUCE (2003).

O CO entra no pulmão através da ventilação alveolar e, por difusão, vai para o sangue nos capilares pulmonares. O sangue sai dos capilares pulmonares com a presença de CO transportado tanto dissolvido como ligado à hemoglobina. O sangue arterial é considerado igual ao sangue que sai dos capilares pulmonares. No compartimento arterial, o sangue permanece um determinado tempo dependendo do volume do compartimento e do débito cardíaco (Q_B).

Seguindo, o sangue arterial se divide em dois compartimentos em paralelo, um que representa os tecidos musculares e outro os tecidos não musculares. Cada um desses compartimentos é dividido em dois sub-compartimentos: capilar tecidual e tecidual. O sub-compartimento capilar tecidual representa o sangue que está nos

capilares teciduais, enquanto o sub-compartimento tecidual representa os tecidos. Enquanto o sangue passa pelos sub-compartimentos capilares teciduais o CO difunde-se com os tecidos. Essa difusão é governada por dois coeficientes de difusão, um para cada compartimento ($D_{CO,m}$ para os tecidos musculares e $D_{CO,n}$ para os tecidos não musculares). Nos tecidos não musculares o CO existe somente na forma dissolvida, já nos tecidos musculares o CO está, além de dissolvido, ligado a proteína Mb . Os teoremas de Haldane (item 2.3.2) são utilizados tanto para a Hb como para a Mb .

Saindo dos dois sub-compartimentos capilares teciduais, o sangue se junta e segue para o compartimento venoso onde ocorre novamente um atraso de tempo. O sangue venoso segue de volta para o pulmão.

O equacionamento foi realizado a partir da conservação de massa de CO para todos os compartimentos. As seguintes equações descrevem o modelo.

- Compartimento alveolar:

$$V_A \cdot \frac{dx_{CO,A}}{dt} = (P_{CO,in} - P_{CO,A}) \cdot \frac{\dot{V}_A}{P_{bar}} - CO_{flux} \quad (3.22)$$

onde: V_A = volume do compartimento alveolar [ml];

$x_{CO,A}$ = conteúdo de CO no compartimento alveolar em BTPS

[ml de CO / ml de ar];

t = tempo [s];

$P_{CO,in}$ = pressão parcial de CO inspirada [mmHg];

$P_{CO,A}$ = pressão parcial de CO alveolar [mmHg];

$\dot{V}_A$ = ventilação alveolar [ml/min];

P_{bar} = pressão barométrica [mmHg];

CO_{flux} = vazão de CO no pulmão [ml/min].

- Vazão de CO do espaço alveolar para o sangue nos capilares pulmonares:

$$CO_{flux} = \{P_{CO,A} - [(1 - K_v) \cdot P_{CO,cp} + K_v \cdot P_{CO,v} \cdot (t - d_v)]\} \cdot D_{L,CO} \quad (3.23)$$

onde: K_v = proporção para $P_{CO,cp}$ efetivo entre sangue venoso e fim dos capilares pulmonares;

$P_{CO,cp}$ = pressão parcial de CO nos capilares pulmonares [mmHg];

$P_{CO,v}$ = pressão parcial de CO no sangue venoso [mmHg];

d_v = atraso de tempo entre o compartimento venoso e arterial [min];

$D_{L,CO}$ = coeficiente de difusão do CO na membrana respiratória [ml/mmHg/min].

- Espaço capilar pulmonar:

$$x_{CO,cp} = x_{CO,v} \cdot (t - d_v) + \frac{CO_{flux}}{Q_B} \quad (3.24)$$

onde: $x_{CO,cp}$ = conteúdo de CO nos capilares pulmonares [ml de CO / ml de sangue];

$x_{CO,v}$ = conteúdo de CO no sangue venoso [ml de CO / ml de sangue];

Q_B = débito cardíaco total [ml/min].

- Compartimento arterial:

$$V_a \cdot \frac{dx_{CO,a}}{dt} = (x_{CO,cp} - x_{CO,a}) \cdot Q_B \quad (3.25)$$

onde: V_a = volume do compartimento arterial [ml];

$x_{CO,a}$ = conteúdo de CO no sangue arterial [ml de CO / ml de sangue].

- Sub-compartimento capilar tecidual muscular:

$$V_{ct,m} \cdot \frac{dx_{CO,ct,m}}{dt} = (x_{CO,a} - x_{CO,ct,m}) \cdot Q_m - (P_{CO,ct,m} - P_{CO,t,m}) \cdot D_{m,CO} \quad (3.26)$$

onde: $V_{ct,m}$ = volume do sub-compartimento capilar tecidual muscular [ml];

$x_{CO,ct,m}$ = conteúdo de CO no sangue no sub-compartimento capilar
tecidual muscular [ml de CO / ml de sangue];

Q_m = débito cardíaco pelo sub-compartimento capilar tecidual muscular
[ml/min];

$P_{CO,ct,m}$ = pressão parcial de CO no sub-compartimento capilar tecidual
muscular [mmHg];

$P_{CO,t,m}$ = pressão parcial de CO no sub-compartimento tecidual muscular
[mmHg];

$D_{m,CO}$ = coeficiente de difusão do CO nos tecidos musculares
[ml/mmHg/min].

- Sub-compartimento capilar tecidual não muscular:

$$V_{ct,n} \cdot \frac{dx_{CO,ct,n}}{dt} = (x_{CO,a} - x_{CO,ct,n}) \cdot Q_n - (P_{CO,ct,n} - P_{CO,t,n}) \cdot D_{n,CO} \quad (3.27)$$

onde: $V_{ct,n}$ = volume do sub-compartimento capilar tecidual não muscular [ml];

$x_{CO,ct,n}$ = conteúdo de CO no sangue sub-compartimento capilar tecidual
não muscular [ml de CO / ml de sangue];

Q_n = débito cardíaco pelo sub-compartimento capilar tecidual não muscular
[ml/min];

$P_{CO,ct,n}$ = pressão parcial de CO no sub-compartimento capilar tecidual não
muscular [mmHg];

$P_{CO,t,n}$ = pressão parcial de CO no sub-compartimento tecidual não muscular
[mmHg];

$D_{n,CO}$ = coeficiente de difusão do CO nos tecidos não musculares
[ml/mmHg/min].

- Compartimento venoso:

$$V_v \cdot \frac{dx_{CO,v}}{dt} = (x_{CO,ct,m+nm} - x_{CO,v}) \cdot Q_b \quad (3.28)$$

onde: V_v = volume do compartimento venoso [ml];

$x_{CO,ct,m+nm}$ = conteúdo de CO nos sub-compartimento capilar tecidual
musculares e não musculares ponderada pela vazão de sangue
[ml de CO / ml de sangue].

Existem poucas informações na literatura sobre os coeficientes de difusão dos tecidos musculares ($D_{m,CO}$) e não musculares ($D_{nm,CO}$), então os autores os consideraram iguais.

A concentração de CO é determinada considerando a parte dissolvida e ligada à hemoglobina segundo a seguinte relação.

$$x_{CO} = \alpha_{CO} \cdot P_{CO} + HbCO \quad (3.29)$$

Nos compartimentos capilares teciduais a relação de Haldane, eq.(3.18), é utilizada para relacionar as quantidades de O_2 e CO . A P_{CO} é calculada assumindo-a como constante durante o passo de integração e depois atualizando-a através da relação de Haldane. Assumiu-se que a produção endógena de CO é realizada no compartimento venoso. Para calcular a HbO_2 foram utilizadas equações de balanço de massa similares às apresentadas. O metabolismo de O_2 ocorre nos tecidos

musculares e não musculares proporcionalmente a vazão de sangue por esses compartimentos. As pressões parciais de O_2 são constantes nos compartimentos.

Para representar a curva de dissociação de O_2 , tanto para a Hb como para a Mb , foi utilizada a equação de Hill.

$$x_{O_2} = x_{O_2, \max} \cdot \frac{(P_{O_2}/P_{50})^H}{1 + (P_{O_2}/P_{50})^H} \quad (3.30)$$

onde: $x_{O_2, \max}$ = conteúdo de O_2 máximo [ml de O_2 / ml];

$P_{50} = P_{O_2}$ necessário para saturar metade das Hb e Mb não ligadas ao CO
[mmHg];

H = parâmetro da equação de Hill.

Para incluir o efeito da presença de CO na curva de dissociação de O_2 no caso da Hb , foram feitas interpolações adequando os parâmetros P_{50} e H da equação de Hill para diversos níveis de $HbCO$, segundo os dados de ROUGHTON; DARLING (1944). Já para a curva de dissociação da Mb , os parâmetros da equação de Hill são considerados independentes do nível de carboximioglobina ($MbCO$).

Um dos resultados apresentado para validação foi uma simulação comparando com resultados obtidos através da equação CFK (COBURN et al., 1965) para concentrações de 25, 200 e 1000 ppm de CO no ar (Figura 3.5). Duas curvas foram obtidas, uma com o coeficiente de difusão nos tecidos musculares ($D_{m,CO}$) igual a zero e outra com o valor considerado pelo modelo. Para a curva tracejada, onde $D_{m,CO}$ é igual a zero, os resultados estão próximos da solução obtida pela equação de CFK, que faz a mesma consideração quanto ao $D_{m,CO}$. Já para a linha continua observa-se que os valores de $HbCO$ são um pouco inferiores a equação de CFK. O nível de $MbCO$ foi determinado após 5000 min, sendo 2,37, 14,5 e 42,1 % para as respectivas concentrações, sugerindo que há uma considerável influência da mioglobina nos resultados.

Figura 3.5 – Resultados de BRUCE; BRUCE (2003). Os pontos são a resolução da equação de CFK, as linhas tracejadas são os resultados de BRUCE; BRUCE (2003) com $D_{m,CO}$ igual a zero e as linhas contínuas com $D_{m,CO}$ do modelo.

4. MODELAGEM

Nesta parte do trabalho será descrito o desenvolvimento do modelo utilizado para simular o comportamento do sistema respiratório, considerando o transporte dos gases monóxido de carbono (CO), oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2). Primeiramente, uma descrição do modelo será realizada; posteriormente o equacionamento será desenvolvido. Por último será discutido os métodos numéricos utilizados para a obtenção dos resultados.

4.1 Descrição

O objetivo do modelo é representar o funcionamento do sistema respiratório considerando o transporte dos gases CO , O_2 e CO_2 . O método utilizado é a divisão dos diversos reservatórios de sangue e gases do corpo humano em compartimentos.

Os parâmetros utilizados no modelo são conhecidos e encontrados na literatura, sendo volumes dos compartimentos, vazões, capacidades de difusão e metabolismo, entre outros. O princípio da modelagem é representar o funcionamento do sistema respiratório, ou seja, todos os valores dos parâmetros devem corresponder à realidade.

Os gases, ou líquidos, dentro dos compartimentos são considerados uniformes, ou seja, a composição do fluido no interior do compartimento é igual à composição na saída do mesmo.

A Figura 4.1 mostra uma representação do modelo, formado por cinco compartimentos além dos que representam os capilares pulmonares. O primeiro compartimento, que liga o corpo humano ao ar externo, é o compartimento alveolar. Representa o gás encontrado nos alvéolos do pulmão. Através do compartimento alveolar passa uma vazão de ar, conhecida por ventilação alveolar. A entrada de ar é

resultado da inspiração após ser umidificado pelo espaço morto. O ar expirado representa a saída que, por ser uniforme, possui a mesma composição do ar nos alvéolos. Outro processo existente no compartimento é a transferência de gases por difusão com os compartimentos capilares pulmonares através da membrana respiratória.

Figura 4.1 - Representação do modelo.

Os capilares pulmonares são representados por diversos compartimentos em série. Por cada compartimento percorre o sangue não desviado do pulmão. Sangue venoso entra no primeiro compartimento. Depois o sangue segue para os próximos capilares pulmonares realizando transferência dos gases com o compartimento alveolar. O motivo de se utilizar diversos compartimentos é a não uniformidade dos gases conforme passam pelos capilares. Por exemplo, para o caso do O_2 , em situações normais, o sangue satura totalmente ao passar pelo primeiro terço dos

capilares. Já para situações mais críticas, como a falta de O_2 , o sangue demora mais tempo para ser saturado.

Saindo dos capilares pulmonares o sangue junta-se com a parte desviada do pulmão e segue ao compartimento arterial, representando todo o volume de sangue arterial do corpo humano. Nesse compartimento há a entrada e saída de sangue sem nenhuma outra transferência dos gases. Com isso, o compartimento arterial funciona como um atraso de tempo do sistema. Em situação de regime permanente, a saída de sangue possui a mesma composição da entrada.

O próximo compartimento pelo qual o sangue passa é o compartimento capilar tecidual. Ao passar por esse compartimento, o sangue realiza troca de gases com o compartimento tecidual, onde ocorre o metabolismo. O mecanismo de difusão tecidual, por ser demasiado complexo, foi simplificado considerando a pressão parcial dos gases nos capilares teciduais sendo a mesma dos tecidos. Ou seja, a difusão dos gases entre os compartimentos ocorre instantaneamente.

O compartimento tecidual é separado em dois volumes, um representando os tecidos não musculares, onde os gases estão dissolvidos, e outro representando os tecidos musculares, onde os gases O_2 e CO encontram-se, além de dissolvidos, ligados à proteína mioglobina.

O último compartimento pelo qual o sangue passa é o compartimento venoso representando o sangue venoso do corpo humano. Assim, como o compartimento arterial, o compartimento venoso não realiza transferência de gases além da vazão de sangue. Durante o regime permanente, a composição do sangue na saída é igual a da entrada. Saindo do compartimento venoso, o sangue retorna ao pulmão.

4.2 Equacionamento

No equacionamento do modelo foi utilizado o princípio da conservação de massa. Foram consideradas as entrada e saídas dos gases em cada compartimento. A composição dos gases no sangue é descrita pelo conteúdo, ou seja, volume do gás por volume de sangue. Para a composição do compartimento alveolar utilizam-se as pressões parciais dos gases, podendo ser representada como fração molar ao dividir pela pressão barométrica.

No modelo, há duas vazões de fluidos. Uma delas é a ventilação alveolar ($\dot{V}_A$), representando o ar que passa pelos alvéolos. A outra é o débito cardíaco (Q_B), representando a vazão de sangue bombeada pelo coração. Parte do débito cardíaco sofre um desvio ao passar pelo pulmão. A fração de sangue que passa pelo pulmão é representada por σ e a vazão de sangue que passa pelo pulmão por $Q_B \cdot \sigma$.

A composição dos gases em cada compartimento é descrita por equações diferenciais ordinárias representando a variação no tempo, uma para cada compartimento e uma para cada gás. Os compartimentos tecidual e capilar tecidual são representados pela mesma equação diferencial. Desse modo, para cada gás existem $4 + n$ equações diferenciais, onde n é o número de compartimentos capilares pulmonares. Sendo três gases em cada compartimento (CO , O_2 e CO_2), o modelo será descrito por $3 \cdot (4 + n)$ equações diferenciais ordinárias. O sub-índice g é usado para referenciar cada um dos gases, sendo g igual a CO , O_2 ou CO_2 . Será descrito, a seguir, o equacionamento de cada compartimento.

4.2.1 Compartimento alveolar

Pelo compartimento alveolar passa uma vazão de ar dada pela ventilação alveolar ($\dot{V}_A$). O ar de entrada, umidificado ao passar pelo espaço morto no caminho

da boca até os alvéolos, tem pressão parcial $P_{g,in}$, definida pela eq.(2.2). Na saída, como a composição do compartimento é uniforme, a pressão parcial é igual a própria pressão do compartimento ($P_{g,A}$). Além da vazão de ar, o compartimento alveolar realiza troca de gases por difusão com os compartimentos capilares pulmonares. Em condições normais, o O_2 passa do compartimento alveolar para os capilares pulmonares e o CO e CO_2 , produzidos pelo corpo, vão dos capilares pulmonares ao compartimento alveolar. O CO , quando inspirado, faz o mesmo caminho que o O_2 .

Figura 4.2 – Representação do compartimento alveolar.

A variação da pressão parcial dos gases no compartimento alveolar ($P_{g,A}$) ao longo do tempo é representada pela seguinte equação.

$$V_A \cdot \frac{dP_{g,A}}{dt} = \dot{V}_A \cdot (P_{g,in} - P_{g,A}) - \frac{310}{273} \cdot 760 \cdot \frac{D_{L,g}}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) \quad (4.1)$$

onde: V_A = volume do compartimento alveolar em BTPS [ml];

$P_{g,A}$ = pressão parcial do gás g alveolar [mmHg];

g = gás (CO , O_2 ou CO_2);

$\dot{V}_A$ = ventilação alveolar em BTPS [ml/min];

$P_{g,in}$ = pressão parcial do gás g inspirada [mmHg];

$D_{L,g}$ = coeficiente de difusão do gás g pela membrana respiratória em STPD

[ml/min/mmHg];

i = número do compartimento capilar pulmonar [de 1 a n];

n = quantidade de compartimentos capilares pulmonares;

$P_{g,cp(i)}$ = pressão parcial do gás g no compartimento capilar pulmonar i

[mmHg].

A vazão de ar passando pelos alvéolos é representada pela ventilação alveolar vezes a diferença entre as pressões parciais dos gases de entrada e saída. A troca dos gases por difusão pela membrana respiratória é representada pelo coeficiente de difusão ($D_{L,g}$) vezes a diferença entre as pressões parciais no compartimento alveolar e de cada compartimento capilar pulmonar ($P_{g,cp(i)}$). $D_{L,g}$ é considerado constante em todos os compartimentos capilares pulmonares. Para representá-lo em um único compartimento foi dividido por n , o número total de compartimentos capilares pulmonares.

A multiplicação do coeficiente de difusão pela diferença das pressões parciais (alveolar e capilar pulmonar) representa a vazão volumétrica de cada gás através da membrana respiratória. Para que os outros termos da eq.(4.1) representem também vazões volumétricas dos gases, as pressões parciais teriam que ser escritas como frações molares, ou seja, divididas pela pressão barométrica nas condições corpóreas ($P_{bar} - 47$). A eq.(4.1) também poderia ser escrita multiplicando o último termo por $P_{bar} - 47$. Como $D_{L,g}$ está em STPD e os outros termos em BTPS, é necessário realizar uma correção, dada pela eq.(2.4). Essa correção faz com que o termo $P_{bar} - 47$ seja substituído por 760 e acrescenta a multiplicação por 310/273, relativa as correções de temperatura.

4.2.2 Compartimentos capilares pulmonares

Cada compartimento capilar pulmonar realiza dois processos de troca de gases: passagem de sangue e difusão pela membrana respiratória. Os compartimentos estão dispostos em série, as condições do sangue na saída de um compartimento são iguais as condições do sangue na entrada do próximo. A entrada do primeiro compartimento é de sangue venoso. O sangue passa pelos compartimentos com vazão $Q_B \cdot \sigma$, onde σ representa a fração de sangue não desviada do pulmão.

A difusão é representada pelo coeficiente de difusão $D_{L,g}$, vezes o gradiente de pressão entre os alvéolos e a média dos compartimentos capilares pulmonares anterior e atual. O coeficiente de difusão é considerado constante em todos os compartimentos capilares pulmonares e, para que represente somente um dos compartimentos, foi dividido pelo número total deles (n).

O volume total dos compartimentos capilares pulmonares, representado por V_{cp} , é igual a soma dos volumes de todos os compartimentos. Como o volume é igual nos compartimentos, o volume de cada um deles é igual ao volume total dividido pelo número total de compartimentos (V_{cp}/n). A seguinte equação representa a variação do conteúdo dos compartimentos capilares pulmonares no tempo.

Figura 4.3 – Representação dos compartimentos capilares pulmonares.

$$\frac{V_{cp}}{n} \cdot \frac{dx_{g,cp(i)}}{dt} = Q_B \cdot \sigma \cdot (x_{g,cp(i-1)} - x_{g,cp(i)}) + \frac{D_{L,g}}{n} \cdot (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) \quad (4.2)$$

onde: V_{cp} = volume de um compartimento capilar pulmonar [ml];

$x_{g,cp(i)}$ = conteúdo do gás g no compartimento capilar pulmonar i
[ml de g / ml de sangue];

Q_B = débito cardíaco [ml/min];

σ = fração de sangue que passa pelo pulmão [de 0 a 1].

As relações entre as pressões parciais dos gases nos compartimentos capilares pulmonares ($P_{g,cp(i)}$) e seus respectivos conteúdos ($x_{g,cp(i)}$) estão descritas no item 2.3, relativo ao transporte dos gases.

Foi decidido por utilizar o número total de compartimentos capilares pulmonares (n) igual a 30. Esse número é suficiente para representar a situação em que há maior variação da pressão parcial dos gases ao longo desses compartimentos. Esse é o caso do O_2 ao nível do mar, onde o sangue se satura completamente ao passar pelo primeiro terço dos capilares. A pressão parcial de O_2 varia

aproximadamente de 40 mmHg até 100 mmHg. Dez pontos são suficientes para representar essa variação, ou seja, dez compartimentos capilares pulmonares para representar o primeiro terço dos capilares. Dessa forma, para representar todo o comprimento dos capilares pulmonares, são necessários 30 compartimentos. A utilização de um maior número de compartimentos aumenta o tempo de simulação.

4.2.3 Compartimento arterial

No compartimento arterial ocorre troca dos gases somente pela passagem de sangue. A variação do conteúdo ($x_{g,a}$) é resultado da composição da entrada e saída de sangue e também do débito cardíaco (Q_B) e volume de sangue arterial (V_a), que determinam a inércia do sangue arterial. O compartimento arterial é um atraso de tempo no caminho do sangue até os tecidos.

A entrada do compartimento é composta por duas vazões de sangue. Uma é o sangue proveniente dos capilares pulmonares com o conteúdo do último compartimento capilar pulmonar ($x_{g,cp(n)}$). Sua vazão é representada pela fração do débito cardíaco que passou pelo pulmão (σ). A outra é a vazão de sangue venoso que foi desviada do pulmão, com fração do débito cardíaco $1 - \sigma$ e conteúdo $x_{g,v}$.

Na saída, como o compartimento arterial é considerado uniforme, o sangue tem o mesmo conteúdo do compartimento ($x_{g,a}$). Uma representação do compartimento arterial está na Figura 4.4. A seguinte equação descreve a variação do conteúdo arterial no tempo.

Figura 4.4 – Representação do compartimento arterial.

$$V_a \cdot \frac{dx_{g,a}}{dt} = Q_B \cdot [\sigma \cdot x_{g,cp(n)} + (1 - \sigma) \cdot x_{g,v} - x_{g,a}] \quad (4.3)$$

onde: V_a = volume do compartimento arterial [ml];

$x_{g,a}$ = conteúdo do gás g no compartimento arterial [ml de g / ml de sangue];

$x_{g,v}$ = conteúdo do gás g no compartimento venoso [ml de g / ml de sangue].

4.2.4 Compartimentos tecidual e capilar tecidual

No compartimento capilar tecidual há passagem de sangue vindo do compartimento arterial com conteúdo $x_{g,a}$. O sangue no compartimento capilar tecidual tem conteúdo $x_{g,ct}$ e, como a composição no compartimento é considerada uniforme, a saída também é representada pelo mesmo conteúdo.

Além da vazão de sangue, o compartimento capilar tecidual realiza troca dos gases com o compartimento tecidual. A vazão dos gases entre os dois compartimentos é representado por $\dot{V}_g^*$. O sentido da vazão no equacionamento

segue a vazão de O_2 , para o CO e CO_2 o valor de $\dot{V}_g^*$ é negativo. A seguinte equação expressa a variação do conteúdo dos gases em relação às trocas realizadas no compartimento capilar tecidual.

$$V_{ct} \cdot \frac{dx_{g,ct}}{dt} = Q_B \cdot (x_{g,a} - x_{g,ct}) - \dot{V}_g^* \quad (4.4)$$

onde: V_{ct} = volume do compartimento capilar tecidual [ml];

$x_{g,ct}$ = conteúdo do gás g no compartimento capilar tecidual

[ml de g / ml de sangue];

$\dot{V}_g^*$ = vazão do gás g entre o compartimento tecidual e o compartimento capilar tecidual [ml/min].

Figura 4.5 – Representação dos compartimentos tecidual e capilar tecidual.

O compartimento tecidual representa os tecidos do corpo humano. Além da troca de gases com o compartimento capilar tecidual, representado por $\dot{V}_g^*$, ocorre o metabolismo. Nos tecidos o O_2 é consumido com taxa $\dot{V}_{O_2}$ e os gases CO e CO_2 são produzidos com taxas $\dot{V}_{CO}$ e $\dot{V}_{CO_2}$ respectivamente. No equacionamento, como o

sentido seguido é o do O_2 , $\dot{V}_{CO}$ e $\dot{V}_{CO_2}$ são negativos. A variação do conteúdo total dos gases nos tecidos, em relação ao tempo, é representada pela seguinte equação.

$$V_t \cdot \frac{dx_{g,t}}{dt} = \dot{V}_g^* - \dot{V}_g \quad (4.5)$$

onde: V_t = volume total dos tecidos [ml];

$x_{g,t}$ = conteúdo do gás g no compartimento tecidual [ml de g / ml de sangue];

$\dot{V}_g$ = taxa de metabolismo dos gases nos tecidos [ml/min].

Somando a eq.(4.5) com a eq.(4.6) chega-se a seguinte relação.

$$V_{ct} \cdot \frac{dx_{g,ct}}{dt} + V_t \cdot \frac{dx_{g,t}}{dt} = Q_B \cdot (x_{g,a} - x_{g,ct}) - \dot{V}_g \quad (4.6)$$

Com relação ao transporte dos gases, os tecidos podem ser divididos em dois: tecidos musculares e tecidos não musculares. Nos tecidos não musculares os gases estão somente dissolvidos. Já nos tecidos não musculares, os gases CO e O_2 , além de dissolvidos, estão ligados à proteína mioglobina. As relações do transporte dos gases nos tecidos estão no item 2.3.4. Os tecidos musculares, com volume V_{tm} , têm conteúdo $x_{g,tm}$. Os tecidos não musculares tem volume V_{tn} e conteúdo $x_{g,tn}$. A eq.(4.6) pode ser reescrita considerando essa divisão.

$$V_{ct} \cdot \frac{dx_{g,ct}}{dt} + V_{tm} \cdot \frac{dx_{g,tm}}{dt} + V_{tn} \cdot \frac{dx_{g,tn}}{dt} = Q_B \cdot (x_{g,a} - x_{g,ct}) - \dot{V}_g \quad (4.7)$$

onde: V_{tm} = volume dos tecidos musculares [ml];

$x_{g,tm}$ = conteúdo do gás g nos tecidos musculares [ml de g / ml de sangue];

V_{tn} = volume dos tecidos não musculares [ml];

$x_{g,tm}$ = conteúdo do gás g nos tecidos não musculares
[ml de g / ml de sangue].

No modelo foi feita uma simplificação quanto à difusão dos gases nos compartimentos capilar tecidual e tecidual (muscular e não muscular). A pressão parcial de cada gás é considerada igual nos compartimentos. Com isso, a expressão acima pode ser reescrita em função da variação da pressão parcial dos compartimentos ($P_{g,t}$).

$$\left(V_{ct} \cdot \frac{dx_{g,ct}}{dP_{g,t}} + V_{tm} \cdot \frac{dx_{g,tm}}{dP_{g,t}} + V_{in} \cdot \frac{dx_{g,in}}{dP_{g,t}} \right) \cdot \frac{dP_{g,t}}{dt} = Q_B \cdot (x_{g,a} - x_{g,ct}) - \dot{V}_g \quad (4.8)$$

onde: $P_{g,t}$ = pressão parcial do gás g no compartimento tecidual (muscular e não muscular) e no compartimento capilar tecidual [mmHg].

As derivadas dos conteúdos, em função da pressão parcial dos tecidos, são calculadas a partir das relações apresentadas no item 2.3, que relacionam o conteúdo de cada gás com a pressão parcial dos gases. A derivada $dx_{g,ct}/dP_{g,t}$ é relativa ao sangue presente nos capilares, as relações estão nos itens 2.3.1, 2.3.2 e 2.3.3 para os gases O_2 , CO e CO_2 respectivamente. Para os tecidos musculares e não musculares, com as derivadas $dx_{g,tm}/dP_{g,t}$ e $dx_{g,tm}/dP_{g,t}$, as relações encontram-se no item 2.3.4. No caso do CO_2 , presente somente dissolvido tanto nos tecidos musculares como nos não musculares, $dx_{CO_2,tm}/dP_{g,t} = dx_{CO_2,tm}/dP_{g,t}$.

4.2.5 Compartimento venoso

O compartimento venoso apresenta características similares ao compartimento arterial, havendo somente troca de gases devido às vazões de sangue.

Representa todo o sangue venoso do corpo humano e sua vazão é o próprio débito cardíaco (Q_B).

O sangue vindo do compartimento capilar tecidual entra no compartimento com conteúdo $x_{g,ct}$. O conteúdo dos gases no compartimento venoso é representado por $x_{g,v}$ e, como a composição dos gases no compartimento é considerada uniforme, a saída também tem conteúdo $x_{g,v}$. Esse compartimento tem a função de atraso de tempo no sistema, representando o tempo que o sangue permanece como venoso no corpo. A seguinte equação representa a variação do conteúdo do sangue venoso em função do tempo.

Figura 4.6 – Representação do compartimento venoso.

$$V_v \cdot \frac{dx_{g,v}}{dt} = Q_B \cdot (x_{g,ct} - x_{g,v}) \quad (4.9)$$

onde: V_v = volume do compartimento venoso [ml].

4.3 Soluções numéricas

Para resolver as equações que representam o modelo do sistema respiratório foi desenvolvido um programa na linguagem C++. Foram utilizados alguns métodos numéricos, tanto para o regime permanente como o transitório. Nesse item esses métodos serão descritos.

4.3.1 Regime permanente

A solução das equações em regime permanente é necessária para definir as condições do indivíduo no início da simulação. Além disso, é também útil para verificar o comportamento do corpo humano quando em equilíbrio com as concentrações dos gases no ar ambiente.

Para resolver as equações em regime permanente foi utilizado o método das aproximações sucessivas. Partindo de valores iniciais dos conteúdos dos gases no sangue arterial ($x_{g,a}$), as equações são resolvidas de forma a determinar novos valores para esses conteúdos ($x'_{g,a}$). Esses valores são utilizados para resolver as equações novamente. Segue-se esse processo até que a diferença entre o novo valor calculado e o valor calculado anteriormente seja menor que uma certa precisão.

Esse mesmo método, das aproximações sucessivas, é utilizado em cada passo da iteração descrita acima para calcular o valor dos conteúdos dos gases nos capilares pulmonares ($x_{g,cp(i)}$), a partir do compartimento anterior ($x_{g,cp(i-1)}$). A Tabela 4.1 descreve o equacionamento em regime permanente junto com os passos realizados para determiná-lo.

Tabela 4.1 – Solução das equações em regime permanente.

$x'_{g,a}$ = valor inicial			
$x_{g,a} = x'_{g,a}$			(4.10)
$x_{g,v} = x_{g,a} - \dot{V}_g / Q_B$			(4.11)
$x_{g,cp(n)} = [x_{g,a} - (1 - \sigma) \cdot x_{g,v}] / \sigma$			(4.12)
$P_{g,A} = P_{g,in} + \frac{310}{273} \cdot 760 \cdot Q_B \cdot \sigma \cdot (x_{g,v} - x_{g,cp(n)}) / \dot{V}_A$			(4.13)
para i variando de 1 a n	$P_{g,cp(i)} = f(x_{g,cp(i-1)})$		(4.14)
	para $i = 1$, $x_{g,cp(i-1)} = x_v$		
	$x'_{g,cp(i)} = x_{g,cp(i)} = \frac{D_{L,g}}{n} \cdot (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) / (Q_B \cdot \sigma) + x_{g,cp(i-1)}$		(4.15)
	$x_{g,cp(i)} = (x_{g,cp(i)} + x'_{g,cp(i)}) / 2$	(4.16)	enquanto $ x_{g,cp(i)} - x'_{g,cp(i)} < \text{precisão}$
	$P_{g,cp(i)} = f(x_{g,cp(i)})$	(4.17)	
	$x'_{g,cp(i)} = \frac{D_{L,g}}{n} \cdot (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) / (Q_B \cdot \sigma) + x_{g,cp(i-1)}$	(4.18)	
$x'_{g,a} = (1 - \sigma) \cdot x_{g,v} + \sigma \cdot x_{g,cp(n)}$			(4.19)

enquanto $|x_{g,a} - x'_{g,a}| < \text{precisão}$

A eq.(4.14) e a eq.(4.17) representam as relações entre as pressões parciais dos gases e seus respectivos conteúdos. A descrição dessas relações encontra-se no item 2.3, relativo ao transporte dos gases. Conhecidas as pressões parciais dos gases, os conteúdos são calculados utilizando somente um método numérico, para a determinação do pH . Para a obtenção das pressões parciais a partir dos conteúdos, outro método numérico é necessário, sendo esse o das aproximações sucessivas. As equações de transporte dos gases no sangue são reescritas isolando suas pressões parciais, que ficam em função das mesmas. Partindo de valores iniciais, calculam-se novos valores das pressões parciais. Com esses, novos valores são novamente calculados. Segue-se esse passo até que a diferença entre as pressões parciais calculadas na iteração atual e anterior seja menor que uma certa precisão.

4.3.2 Regime transitório

A solução do presente modelo, representando os sistemas respiratório do corpo humano, em regime transitório, é realizada através de métodos numéricos. Para solucionar as equações diferenciais utiliza-se o método de Euler explícito. Esse método foi comparado com o método de Runge Kutta de 4ª ordem, não apresentando diferenças significativas nos resultados. O método de Euler explícito foi escolhido por, além de ser simples, ter demonstrado solucionar o modelo mais rápido que o outro.

A estabilidade do método de Euler explícito depende do passo utilizado. Através de tentativas, foi determinado que um passo igual a 0,01 segundo é suficiente para garantir a estabilidade. O uso de valores inferiores aumenta o tempo de duração das simulações, não alterando os resultados. O principal motivo que faz com que o passo seja tão pequeno é a rápida passagem de sangue pelos compartimentos capilares pulmonares. Em situação de repouso, o sangue demora aproximadamente 0,035 segundo para passar por um desses compartimentos.

Durante a solução do modelo em regime transitório (item 4.2), é necessário calcular as pressões parciais dos gases nos compartimentos capilares pulmonares ($P_{g,cp(i)}$) a partir de seus respectivos conteúdos ($x_{g,cp(i)}$). Esse cálculo envolve as equações de transporte dos gases no sangue, apresentadas no item 2.3, e é realizado através de métodos numéricos. Esses elevam o tempo de duração da simulação. Uma solução, utilizada por SHARAN; SELVAKUMAR (1999) em seu modelo, é reescrever as equações diferenciais dos compartimentos capilares pulmonares, determinando a variação das pressões parciais dos gases no tempo ao invés da variação dos conteúdos. Desse modo, as equações de transporte dos gases no sangue são utilizadas para calcular os conteúdos dos gases a partir de suas pressões parciais, cálculo realizado rapidamente (exige somente método numérico para a determinação do pH). Segundo essa descrição, a eq.(4.2) pode ser reescrita da seguinte maneira.

$$\frac{V_{cp}}{n} \cdot \frac{dx_{g,cp(i)}}{dP_{g,cp(i)}} \cdot \frac{dP_{g,cp(i)}}{dt} = Q_B \cdot \sigma \cdot (x_{g,cp(i-1)} - x_{g,cp(i)}) + \frac{D_{L,g}}{n} \cdot (P_{g,A} - P_{g,cp(i)}) \quad (4.20)$$

Na eq.(4.20) aparecem derivadas relativas ao transporte dos gases no sangue ($dx_{g,cp(i)}/dP_{g,cp(i)}$). Representam as derivadas dos conteúdos dos gases nos compartimentos capilares pulmonares, em função das pressões parciais dos mesmos. Essas derivadas são muito complexas para serem calculadas analiticamente, sendo solucionadas numericamente. O método utilizado foi, para um determinado gás, calcular os valores dos conteúdos do gás para uma pequena variação da pressão parcial. Em seguida, divide-se a diferença dos conteúdos obtidos pela variação da pressão parcial utilizada.

Na equação que descreve os compartimentos capilar tecidual e tecidual existem também derivadas dos conteúdos dos gases em função de suas pressões parciais. Nesse caso, além das derivadas relativas ao sangue presente nos capilares teciduais ($dx_{g,ct}/dP_{g,t}$), existem outras duas. Uma representa os gases nos tecidos musculares ($dx_{g,tm}/dP_{g,t}$). A outra, os gases nos tecidos não musculares ($dx_{g,tn}/dP_{g,t}$). As derivadas são calculadas da mesma maneira que as dos capilares pulmonares.

5. RESULTADOS

Nesse item serão apresentados e discutidos os resultados obtidos pelo modelo do sistema respiratório. A primeira parte trata da comparação das curvas de dissociação com dados experimentais. Em seguida alguns resultados do modelo em regime permanente serão apresentados. Os próximos itens tratam dos resultados em regime transitório. Para validação do modelo, foram feitas comparações com três trabalhos experimentais diferentes, sendo esses sobre concentrações constantes de CO , exercício físico e diferença entre sangue arterial e venoso. Os últimos resultados tratam de algumas aplicações do modelo. A primeira é sobre situações comuns onde o CO está presente, como túneis e cozinhas, para concentrações constantes. Em seguida, os critérios de qualidade de ar para o CO serão analisados. Por último será discutida a influência de variações das concentrações de O_2 e CO_2 no ar na presença de CO .

5.1 Curvas de dissociação

Para verificar as relações que envolvem o transporte dos gases no sangue, apresentadas no item 2.3, foram realizadas comparações de curvas de dissociação de O_2 geradas pelo presente trabalho com dados experimentais, obtidos por ROUGHTON; DARLING (1944), para diferentes valores de carboxihemoglobina ($COHb$) e pH .

Os experimentos foram realizados com o sangue de um mesmo indivíduo. Em cada experimento, o sangue foi primeiro exposto a uma determinada concentração de CO por algumas horas até atingir o equilíbrio. Em seguida esse sangue foi exposto a concentrações de O_2 e CO_2 por trinta minutos, entrando novamente em equilíbrio. Os resultados desse experimento são interessantes para a verificação do transporte dos gases no sangue por considerar a variação dos três gases de interesse do presente trabalho (CO , O_2 , CO_2).

Foram obtidos pontos representando o nível de oxihemoglobina (O_2Hb) para diferentes valores da pressão parcial de O_2 . Em cada experimento, o nível de carboxihemoglobina ($COHb$) e o pH foram mantidos constantes. A Figura 5.1 e a Figura 5.2 mostram esses dados experimentais, junto com as curvas de dissociação de O_2 obtidas pelo modelo.

Na Figura 5.1, duas curvas de dissociação de O_2 são comparadas com dados experimentais. Os valores de $COHb$ são 19,5 % e 22,1 %. Como esses valores são próximos, a diferença entre as curvas ocorre principalmente devido à variação do pH . Os pontos experimentais mostram boa concordância com a curva teórica.

Figura 5.1 – Comparação de curvas de dissociação de O_2 teóricas (linhas contínuas) com valores experimentais de ROUGHTON; DARLING (1944) (pontos) para valores de $COHb$ próximos de 20 % e diferentes valores de pH .

A Figura 5.2 compara também duas curvas de dissociação de O_2 com resultados experimentais. Nesse caso, as duas curvas tem o mesmo pH , igual a 7,36. Cada curva representa um valor diferente de $COHb$ (36,8 % e 55,2 %). A curva teórica também obteve grande coerência com os dados experimentais.

Figura 5.2 – Comparação de curvas de dissociação de O_2 teóricas (linhas contínuas) com valores experimentais de ROUGHTON; DARLING (1944) (pontos) para dois valores de $COHb$ e valores iguais de pH .

5.2 Regime permanente

Nesse item serão apresentadas algumas soluções do modelo em situação de regime permanente, para diversas concentrações de CO no ar. Uma situação de regime permanente no sistema respiratório do corpo humano ocorre quando não há variação na composição do sangue ao longo do tempo. As derivadas das pressões parciais e conteúdos dos gases, em relação ao tempo, são iguais a zero.

5.2.1 Variação da carboxihemoglobina (COHb)

No regime permanente, a variação da $COHb$ entre os compartimentos é pequena. Como os gases no corpo humano estão em equilíbrio com a composição do ar, a variação da $COHb$ entre os compartimentos ocorre devido a produção endógena de CO pelos tecidos. A diferença entre o sangue arterial e venoso é de aproximadamente 0,001 %. A Tabela 5.1 apresenta valores de $COHb$ em regime permanente para diversas concentrações de CO no ar para um indivíduo sentado, segundo o modelo.

Tabela 5.1 – Valores de $COHb$ em regime permanente para diversas concentrações de CO no ar.

concentração de CO no ar [ppm]	$COHb$ [%]
0	0,35
9	2,05
25	4,95
50	9,17
100	16,62
200	28,42
500	49,87

Na ausência de CO no ar, o nível de $COHb$, segundo o modelo, é de 0,35 %. Essa quantidade ocorre pela produção endógena de CO pelo corpo humano. Segundo COBURN; FORMAN (1987) esse valor é de aproximadamente 0,5 %.

Nos critérios de qualidade do ar para o CO , os limites de concentração são de 9 ppm durante oito horas ou 35 ppm durante uma hora (Tabela 1.2). Numa situação de regime permanente com concentração de CO de 9 ppm, o nível de $COHb$ é de aproximadamente 2 %, valor considerado como limite em que o ser humano não sofre danos por intoxicação (EPA, 2000).

Caso o corpo humano permaneça em concentrações maiores que 500 ppm até alcançar o regime permanente, o resultado seria morte por intoxicação (Tabela 1.1).

5.2.2 Variação da oxihemoglobina (O_2Hb)

A Figura 5.3 representa a variação da O_2Hb ao longo dos capilares pulmonares para regime permanente. O primeiro valor no eixo das coordenadas é o sangue venoso. Com o aumento da concentração de CO no ar, os valores de O_2Hb diminuem devido à ocupação das ligações da hemoglobina pelas moléculas de CO .

5.2.3 Variação das pressões parciais de O_2 e CO_2

Na Figura 5.4 estão representadas as pressões parciais de O_2 e CO_2 nos compartimentos que representam o modelo e no ar inspirado (ar ambiente umidificado) na ausência de CO . Nos compartimentos venoso, arterial e nos capilares pulmonares o O_2 e CO_2 estão presentes no sangue e suas pressões representadas por linhas contínuas. Já no compartimento alveolar e no ar inspirado estão na fase gasosa e representados por linhas tracejadas.

Figura 5.3 – Variação da O_2Hb ao longo dos capilares pulmonares em regime permanente.

Figura 5.4 – Variação da P_{O_2} e P_{CO_2} nos compartimentos em regime permanente. As linhas contínuas representam os gases no sangue e as tracejadas na fase gasosa.

As pressões parciais de O_2 e CO_2 variam conforme o sangue passa pelos capilares pulmonares, sendo esses representados no modelo por vários compartimentos. Essas variações estão representadas na Figura 5.4.

Em situação de regime permanente, as pressões parciais de O_2 e CO_2 no sangue venoso representam também os tecidos.

A Tabela 5.2 compara os valores obtidos pelo modelo na ausência de CO , apresentados na Figura 5.4, com valores apresentados por MOUNTCASTLE (1980).

Tabela 5.2 – Comparação da P_{O_2} e P_{CO_2} nos compartimentos do modelo com valores apresentados por MOUNTCASTLE (1980).

	Presente modelo		MOUNTCASTLE (1980)	
	P_{O_2} [mmHg]	P_{CO_2} [mmHg]	P_{O_2} [mmHg]	P_{CO_2} [mmHg]
alveolar	99,3	42,5	100	40
arterial	92,6	42,7	95	40
venoso e tecidos	39,3	50,2	≤ 40	≥ 46

5.3 Concentrações de CO constantes

Nesse item serão feitas algumas análises dos resultados do modelo para concentrações constantes de CO no ar. Primeiro alguns resultados do modelo em regime transitório serão comparados com dados experimentais. Depois esses resultados serão utilizados para comparar o modelo com a equação de CFK. Por último algumas análises serão realizadas quanto a representação logarítmica e as variações da carboximioglobina e oxihemoglobina.

5.3.1 Comparação com STEWART et al. (1970)

STEWART et al. (1970) realizaram experimentos expondo vários indivíduos a concentrações de 1, 25, 50, 100, 200, 500 e 1000 ppm por períodos variando de meia hora a vinte e quatro horas. Os experimentos foram realizados em uma sala com dimensões de 5x5 metros e 2,25 metros de altura. Nessa sala, a concentração de *CO* foi controlada por um cilindro de gás presente em uma sala adjacente. A sala continha cadeiras confortáveis e mesas de estudo. Os indivíduos realizaram apenas atividades leves durante os experimentos. Foram 18 voluntários saudáveis com idade variando entre 24 e 42 anos. Três deles eram fumantes, mas não fumaram durante a realização dos experimentos. Foram realizados ao todo 25 experimentos. O número de participantes em cada um deles variou de dois a onze.

A concentração de carboxihemoglobina (*COHb*) foi obtida pela análise de amostras de sangue venoso retiradas ao longo do experimento. Também foi medida a *COHb* após o experimento, respirando ar puro. Além dessas medições, foram realizados testes de performance, como para verificar tempo de reação e habilidades manuais. Nos testes que produziram níveis de *COHb* superior a 15% os indivíduos tiveram dor de cabeça, mudanças na acuidade visual e na habilidade manual.

Os níveis de *COHb* ao longo do tempo estão tabelados em um outro trabalho dos mesmo autores (PETERSON; STEWART, 1970). Com esses dados foi desenvolvido um modelo empírico, descrito no item 3.1.

Nesses experimentos não foram medidos parâmetros fisiológicos dos indivíduos. Desse modo, serão utilizados os parâmetros definidos no capítulo 2 do presente trabalho. Foram considerados níveis leves de atividade física, ou seja, para o indivíduo em repouso, sentado ou em pé. Também foram utilizados, em algumas situações, valores médios entre essas atividades. A condição inicial dos indivíduos foi ajustada segundo os dados de cada experimento.

Os resultados experimentais apresentam grandes variações, comuns em experimentos na área da fisiologia. Ocorrem principalmente devido às variações fisiológicas existentes entre cada indivíduo, além da enorme complexidade dos sistemas biológicos, aumentando a possibilidade de erros experimentais. O desvio padrão médio de todos os experimentos foi igual a 0,65 %.

Os gráficos das figuras desse item comparam os resultados experimentais (pontos) com os resultados teóricos gerados pelo modelo (linhas). Representam tanto o período de exposição ao *CO* (pontos e linhas de cor azul) como os períodos de pós-exposição, onde os indivíduos permaneceram respirando ar puro (pontos e linhas de cor rosa, laranja e verde).

Na Tabela 5.3 estão os dados referentes a cada figura, mostrando a concentração de *CO* durante a exposição, o início da pós-exposição, e a atividade utilizada na simulação.

Tabela 5.3 –Resumo das comparações com resultados experimentais de STEWART et al. (1970).

Figura	Concentração de <i>CO</i>	Início da	Atividade
	na exposição [ppm]	pós-exposição [h]	
5.5	50	1, 3, 8	sentado
5.6	50	24	média entre repouso e sentado
5.7	100	1, 3, 8	sentado
5.8	200	1, 3, 4	média entre sentado e em pé
5.9	500	-	média entre sentado e em pé
5.10	até 1000	-	média entre sentado e em pé

A Figura 5.5, a Figura 5.7 e a Figura 5.8 são semelhantes, com exposições a concentrações de *CO* de 50, 100 e 200 ppm respectivamente. Foram medidos dados da pós-exposição ao *CO* iniciando em três tempos diferentes, após 1, 3 e 8 horas para

as exposições a 50 e 100 ppm de *CO* e após 1, 3 e 4 horas para a exposição a 200 ppm.

Figura 5.5 – Comparação do modelo (linhas) com resultados experimentais (pontos) de STEWART et al. (1970) do nível de *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* no ar de 50 ppm com pós-exposição respirando ar puro após 8, 3 e 1 horas.

A Figura 5.6 também se refere à concentração de *CO* de 50 ppm, como na Figura 5.5. Entretanto, nesse experimento, três indivíduos permaneceram vinte e quatro horas expostos ao *CO*. Foram medidos mais duas horas de pós-exposição. Como os indivíduos permaneceram um tempo durante o experimento dormindo, foi considerada uma atividade média entre repouso e sentado.

Figura 5.6 – Comparação do modelo (linhas) com resultados experimentais (pontos) de STEWART et al. (1970) do nível de *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* no ar de 50 ppm com pós-exposição respirando ar puro após 24 horas.

Figura 5.7 – Comparação do modelo (linhas) com resultados experimentais (pontos) de STEWART et al. (1970) do nível de *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* no ar de 100 ppm com pós-exposição respirando ar puro após 8, 3 e 1 horas.

Na Figura 5.8 os resultados experimentais foram representados com barras de erros, representando o dobro do desvio padrão de cada ponto. Isso significa que, segundo uma distribuição da curva de Gauss, a possibilidade do ponto estar nesse intervalo é de 95 %. Desse modo é possível observar a grande variabilidade dos resultados experimentais.

Figura 5.8 – Comparação do modelo (linhas) com resultados experimentais (pontos) de STEWART et al. (1970) do nível de *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* no ar de 200 ppm com pós-exposição respirando ar puro após 4, 3 e 1 horas.

Nas Figura 5.9 e Figura 5.10 a comparação foi feita somente durante a exposição ao *CO*. A Figura 5.9 representa concentração de *CO* constante de 500 ppm. Já na Figura 5.8, a concentração de *CO* vai incrementando até atingir 1000 ppm. Esse incremento da concentração está representado pela linha de cor verde utilizando o eixo das ordenadas do lado direito do gráfico.

Figura 5.9 – Comparação do modelo (linha) com resultados experimentais (pontos) de STEWART et al. (1970) do nível de *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* no ar de 500 ppm.

Figura 5.10 – Comparação do modelo (linha azul) com resultados experimentais (pontos) de STEWART et al. (1970) do nível de *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* no ar incrementando até 1000 ppm (linha verde).

5.3.2 Comparação com a equação de CFK

A equação mais utilizada para calcular a $COHb$ frente a variações da concentração de CO no ar é a de CFK (COBURN et al., 1965). Na Figura 5.11 é comparada a solução da equação de CFK com a apresentada pelo presente modelo, ambas em regime transitório, para concentração de CO no ar de 50, 100, 200 e 500 ppm (resultados do item 5.3.1).

Os parâmetros utilizados para a solução da equação de CFK foram os mesmos que os utilizados na solução do presente modelo, com exceção da pressão parcial média de O_2 nos capilares pulmonares, que não é um parâmetro do presente modelo. Foi utilizado o mesmo valor que PETERSON; STEWART (1970), de 100 mmHg, ao comparar a equação de CFK com seus dados experimentais.

Os resultados dos dois modelos estão bem próximos. Isso demonstra que, para casos de exposição a concentrações constantes de CO , mesmo um modelo mais simples com bases fisiológicas, como a equação de CFK, representa bem as variações de $COHb$.

Figura 5.11 – Comparação da variação da $COHb$ no sangue venoso do presente modelo (linhas contínuas) com a equação de CFK (linhas tracejadas).

5.3.3 Representação logarítmica

A variação do nível de *COHb* no sangue venoso para concentrações constantes de *CO* é representada por diversos autores na forma logarítmica, como na Figura 3.1 e Figura 3.5. Nessa forma, os resultados tendem a se aproximar de retas. O modelo empírico de PETERSON; STEWART (1970) foi desenvolvido partindo desse princípio. A Figura 5.12 representa a variação de *COHb* para concentrações constantes de *CO* na forma logarítmica, junto com os respectivos pontos experimentais (resultados do item 5.3.1).

Figura 5.12 – Representação da variação de *COHb* no sangue venoso para concentrações de *CO* constantes na forma logarítmica.

5.3.4 Variação da carboximioglobina (*COMb*)

Na Figura 5.13 há uma representação da variação do nível de *COMb* nos tecidos musculares para as exposições a concentrações de *CO* constantes discutidas no item 5.3.1. Observa-se que a *COMb* varia pouco comparado com a *COHb*. Para a exposição a 500 ppm a *COHb* chega a aproximadamente 25 %, enquanto a *COMb* a aproximadamente 5 %. Essa diferença existe principalmente devido à diferença

existente entre as afinidades da hemoglobina e mioglobina pelos gases CO e O_2 . O CO tem afinidade 246 vezes maior que o O_2 para se ligar com a hemoglobina. No caso da mioglobina, a afinidade do CO é 25 vezes maior que a do O_2 .

Figura 5.13 – Variação da $COMb$ nos tecidos musculares para concentrações de CO constantes.

5.3.5 Variação da oxihemoglobina (O_2Hb)

A partir dos resultados obtidos no item 5.3.1 para concentrações constantes de CO , foi realizada uma comparação entre os níveis de $COHb$ e O_2Hb no sangue venoso, segundo a Figura 5.14. Observa-se que, enquanto a $COHb$ aumenta, a O_2Hb diminui de forma bem similar. Isso ocorre pelo fato do CO estar ocupando as ligações do O_2 com a hemoglobina.

Figura 5.14 - Variação da O_2Hb e $COHb$ no sangue venoso para concentrações de CO constantes.

5.4 Exercício físico – comparação com TIKUISIS et al. (1992)

TIKUISIS et al. (1992) fizeram um experimento onde submeteram dez indivíduos não fumantes entre 29 e 37 anos a elevadas concentrações de CO durante repouso e exercício físico. Foram realizados dois experimentos, um com exercício leve e outro com exercício moderado, ambos em bicicletas ergométricas.

Os experimentos duraram vinte e sete minutos. Nos primeiros sete minutos, os indivíduos permaneceram em repouso e, depois, mantiveram nível constante de exercício. Nos dois experimentos, enquanto estavam em repouso, os indivíduos foram submetidos à concentração de 3000 ppm de CO durante três minutos. Durante o exercício, foram submetidos três vezes a diferentes concentrações de CO . No

experimento com nível leve de exercício as concentrações foram superiores ao com nível moderado.

Foram medidos os seguintes parâmetros fisiológicos, tanto para o repouso como durante o exercício físico: concentração de hemoglobina ($[Hb]$), capacidade de difusão do CO ($D_{L,CO}$) e ventilação alveolar ($\dot{V}_A$). Esses valores foram utilizados durante a simulação. O débito cardíaco (Q_B), consumo de O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) e geração de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) foram calculados a partir das relações apresentadas no item 2.6.

A Figura 5.15 apresenta os resultados do nível de $COHb$ no sangue venoso para exercício leve e a Figura 5.16 para exercício moderado. Os pontos representam os resultados experimentais e as linhas azuis, os obtidos pelo modelo. Também nos gráficos estão representadas as concentrações de CO em que os indivíduos foram expostos (linha verde).

Figura 5.15 – Comparação do modelo (linha azul) com resultados experimentais (pontos) de TIKUISIS et al. (1992) do nível de $COHb$ no sangue venoso durante repouso e exercício físico leve para variações da concentração de CO (linha verde).

Figura 5.16 – Comparação do modelo (linha azul) com resultados experimentais (pontos) de TIKUISIS et al. (1992) do nível de *COHb* no sangue venoso durante repouso e exercício físico moderado para variações da concentração de *CO* (linha verde).

Quanto maior o nível de atividade, maior a captação de *CO* pelo corpo humano. Isso ocorre principalmente pelos aumentos da ventilação pulmonar, do débito cardíaco e do consumo de O_2 . As semelhanças entre os resultados, para os dois níveis de exercício físico, ocorrem porque as concentrações de *CO* em que os indivíduos foram expostos são inferiores durante o exercício moderado.

Comparando os resultados experimentais com os teóricos nota-se, para os dois casos, duas ocasiões em que os resultados se afastam. Uma delas é no final das exposições ao *CO*, onde os pontos apresentam um sobressinal em relação à simulação. A outra é no final do experimento, onde a simulação superestimou os resultados.

O sobressinal pode ser explicado, segundo os autores do experimento, ser resultado da diferença de tempo que o sangue leva para percorrer cada lugar do corpo humano. O sangue venoso analisado foi obtido de veias presentes na mão. O caminho que o sangue percorre até a mão é curto, passando por uma pequena quantidade de tecidos. Isso faz com que a composição desse sangue venoso se aproxime da composição do sangue arterial. Esse, após uma exposição ao CO , apresenta sobressinal (item 5.5).

O afastamento dos resultados no final do experimento ocorre devido às complexas mudanças que ocorrem no corpo humano durante um grande tempo realizando exercício físico. Dentre essas mudanças, têm-se o aumento da temperatura do corpo, a fadiga muscular e a respiração anaeróbica.

Um resultado interessante dessas simulações é a variação do nível de O_2Hb no sangue venoso, apresentado na Figura 5.17 para os experimentos com exercício leve (linha azul) e com exercício moderado (linha laranja). Observa-se que, após o início do exercício físico, há uma diminuição da O_2Hb , sendo essa superior para o exercício moderado. As concentrações de CO (linha verde tracejada para exercício leve e continua para exercício moderado) são superiores durante o exercício leve. Por isso, a queda da O_2Hb durante a exposição no exercício leve é maior que no exercício moderado. Observa-se também que, mesmo com níveis de $COHb$ no sangue equivalente, o déficit de O_2 é maior para exercícios mais intensos.

Figura 5.17 – Comparação do nível de O_2Hb no sangue venoso para exercícios leve (linha azul) e moderado (linha laranja) para variações da concentração de CO (linha verde tracejada para exercício leve e contínua para exercício moderado).

5.5 Diferença arterio-venosa – comparação com BENIGNUS et al. (1994)

BENIGNUS et al. (1994) realizaram experimentos expondo quinze indivíduos a concentração de CO de 6683 ppm por períodos que variaram entre 3,09 e 6,65 minutos. O tempo médio de exposição ao CO foi de 4,75 minutos. Amostras de sangue arterial e venoso foram obtidas a cada minuto durante 10 minutos, incluindo o período de exposição e pós-exposição respirando ar puro. Essas amostras foram analisadas e os níveis de $COHb$ obtidos.

Foram também medidos os débitos cardíacos dos indivíduos. Com a média desses, a ventilação pulmonar, o consumo de O_2 e a geração de CO_2 foram obtidos a

partir das relações apresentadas no item 2.6. Esses valores foram utilizados na simulação.

A Figura 5.18 compara os resultados experimentais, representados pelos pontos, com os resultados obtidos pelo modelo, representados pelas linhas. Nos pontos relativos ao sangue arterial há barras de erros representando o dobro do desvio padrão do experimento. Segundo a curva de Gauss, a possibilidade do resultado estar nesse intervalo é de 95 %. Essas barras mostram a grande variabilidade do experimento.

Figura 5.18 – Comparação do modelo (linhas) com resultados experimentais (pontos) de BENIGNUS et al. (1994) do nível de *COHb* no sangue venoso (cor azul) e no sangue arterial (cor vermelha) para concentração de *CO* no ar de 6683 ppm com pós-exposição respirando ar puro após 4,75 minutos.

Observa-se que o comportamento experimental é similar ao comportamento das simulações. Os dois apresentam aumento da diferença entre o sangue arterial e venoso (diferença arterio-venosa) durante a exposição ao *CO*. Após a exposição essa diferença diminui. A média da diferença arterio-venosa foi superior nos experimentos que na simulação. Outro comportamento similar entre o experimento e a simulação foi a presença de um sobressinal no sangue arterial após a exposição.

5.6 Situações comuns de exposição ao CO

Nesse item serão discutidas algumas situações onde o *CO* está presente. Como há uma grande variação dessas, foram selecionadas algumas situações comuns onde a exposição pode ser crítica. Uma delas é o caso do *CO* gerado pelos automóveis em lugares fechados, como em túneis e garagens. A outra se refere à exposição ao *CO* em cozinhas com fogão a lenha.

5.6.1 Automóvel

Os automóveis são responsáveis pela maior parte da produção de *CO* no mundo. Em lugares fechados, podem elevar a concentração de *CO* para níveis críticos. Túneis e garagens fechadas são lugares comuns onde se encontram essas taxas elevadas. Túneis com grande extensão costumam ter ventiladores para diminuir a concentração de *CO*. Os ventiladores são normalmente controlados com o objetivo de manter a concentração de *CO* abaixo de 100 ppm (OMS, 1999).

A Figura 5.19 mostra a variação da *COHb* no sangue venoso para um indivíduo dirigindo exposto a concentração de *CO* de 100 ppm. Observa-se que o nível de *COHb* pode chegar a níveis elevados dependendo do tempo de exposição ao *CO*. Após uma hora a *COHb* é aproximadamente 4 %, já após dez horas chega a

16 %. Situações onde as pessoas permanecem muito tempo em túneis podem ser críticas.

Após aproximadamente vinte minutos em um túnel, situação comum em túneis longos com trânsito, as pessoas começam a ter alguns efeitos sobre o sistema nervoso central, como diminuição da capacidade de distinguir tempo e espaço, falhas na acuidade visual e alterações nas funções motoras (Tabela 1.1). Esses efeitos podem alterar a capacidade de dirigir do motorista e eventualmente causar acidentes.

Figura 5.19 – Variação da *COHb* no sangue venoso para um indivíduo dirigindo exposto a concentração de *CO* de 100 ppm, situação típica em túneis.

Já para pessoas que trabalham em túneis ou garagens fechadas a situação é ainda mais crítica. Supondo que uma pessoa fique exposta ao *CO* por uma jornada de trabalho de oito horas, o nível de *COHb* no sangue chegaria a 15 %. Nesse nível já se encontram efeitos como alterações cardiovasculares, dificuldade visual e cefaléia. Uma outra preocupação das pessoas que trabalham nessas situações é o fato dessa exposição ocorrer todo dia, podendo causar doenças crônicas no pulmão e coração.

5.6.2 Fogão a lenha

A exposição ao CO gerado por fogões a lenha é muito comum, principalmente em países subdesenvolvidos. Em um trabalho realizado na Nigéria, mediu-se a concentração de CO na fumaça gerada pelos fogões em casas cujas crianças apresentavam problemas respiratórios (SOFOLUWE, 1968). A concentração média foi de 940,2 ppm, apresentando uma grande variação dependendo principalmente da madeira utilizada (100 a 3000 ppm). Estimou-se que as crianças ficam aproximadamente 3,2 horas por dia expostas a fumaça gerada pelos fogões, que se dispersa pelos ambientes da casa. A Figura 5.20 mostra a variação da $COHb$ para essa concentração, para uma pessoa em pé.

Observa-se na Figura 5.20 que a exposição a fumaça de fogões a lenha é bem crítica. Caso uma pessoa permaneça respirando a fumaça por vinte minutos, o nível de $COHb$ no sangue será superior a 10 %. Após duas horas e meia, a $COHb$ chega a níveis fatais.

Figura 5.20 – Variação da $COHb$ no sangue venoso para um indivíduo em pé exposto a concentração de CO de 940,2 ppm, típica da fumaça de fogões a lenha.

5.7 Critério de qualidade de ar de uma hora

Os critérios de qualidade de ar para o *CO* estabelecem que, durante uma hora, a média da concentração não deve ultrapassar 35 ppm (Tabela 1.2). Na região metropolitana de São Paulo, esses critérios são verificados pela CETESB a partir de medições realizadas em vinte e três estações fixas de amostragem. O critério de uma hora não é ultrapassado há vários anos (CETESB, 2005).

Com o objetivo de analisar o nível de *COHb* para concentrações de *CO* representativas do limite do critério de qualidade de ar de uma hora, foi simulado uma situação hipotética. Considerou-se que a concentração de *CO* varia de forma senoidal. O valor máximo é de 100 ppm, limite normalmente encontrado em túneis com ventilação controlada. A média da concentração é igual a 35 ppm, representando o limite do critério de uma hora.

A Figura 5.21 representa essa situação. A concentração de *CO* é representada pelo eixo das ordenadas da direita. O nível de *COHb* no sangue venoso, para vários níveis de atividade física, é representado pelo eixo das ordenadas da esquerda.

Observa-se que o nível de *COHb* apresenta maior variação conforme aumenta o nível de atividade física. Dentre as atividades comparadas, o indivíduo andando apresentou nível de *COHb* mais elevado. Após a exposição, o indivíduo andando apresentou maior queda da *COHb* que as outras atividades.

Considerando que essa situação é representativa do limite do critério de qualidade de ar do *CO* de uma hora, observa-se que, somente para o indivíduo andando, o valor de 2 % de *COHb* foi ultrapassado. Esse valor é considerado pela EPA (2000) como limite em que o ser humano não sofre danos por intoxicação de *CO*. Esse fato sugere que o limite de uma hora é válido para níveis leves de atividade física.

Figura 5.21 – Variação da *COHb* no sangue venoso para concentração de *CO* variando de forma senoidal para várias atividades físicas.

A Figura 5.22 compara a situação apresentada na Figura 5.21, para um indivíduo andando, com outra situação hipotética, também na forma senoidal. A média da concentração de *CO* dessa outra situação é também igual a 35 ppm. Foi considerado o mesmo nível de atividade física. Observa-se que, para as duas variações de concentração, o nível de *COHb* atingiu valores similares, aproximadamente 2,2 %. Entretanto, o valor máximo de *COHb* foi atingido em momentos diferentes.

Figura 5.22 – Variação da *COHb* no sangue venoso para duas variações da concentração de *CO* na forma senoidal para um indivíduo andando.

5.8 Critério de qualidade de ar de oito horas

Os critérios de qualidade de ar para o *CO* estabelecem que a média da concentração durante oito horas não deve exceder o valor de 9 ppm. A CETESB verifica a qualidade do ar na região metropolitana de São Paulo a partir de medições realizadas em vinte e três estações fixas de amostragem. Em 2004, o limite de oito horas foi ultrapassado cinco vezes (CETESB, 2005). O número de ultrapassagens desse critério vem diminuindo todo ano. A Figura 5.23 mostra o número de ultrapassagens na região metropolitana de São Paulo desde 1997.

Figura 5.23 – Número de ultrapassagens do critério de qualidade de ar de oito horas na região metropolitana de São Paulo de 1997 a 2004 [CETESB, 2005].

Com o objetivo de comparar o comportamento do modelo com o critério de qualidade de ar de oito horas, foram selecionados dias críticos na região metropolitana de São Paulo. Optou-se por quatro dias em São Caetano do Sul (de 19 a 22 de julho de 2003), em que o limite de oito horas foi ultrapassado duas vezes. Nesses dias, a concentração de *CO* apresentou grandes variações. Os dados horários da concentração de *CO* durante esses dias foram obtidos pela CETESB.

A Figura 5.24 representa a variação da concentração de *CO* (linha laranja) e a média das oito horas (linha verde). Essa é obtida considerando a concentração atual e as sete anteriores. O início do eixo das coordenadas representa oito horas da manhã do dia 19. Os picos de concentração de *CO* ocorreram durante as madrugadas, entre uma e seis horas. O limite de 9 ppm, representado pela linha vermelha, foi ultrapassado duas vezes, no primeiro e último pico de concentração. O segundo pico chegou próximo do limite.

Figura 5.24 – Concentração de CO em ambiente urbano (linha laranja), média de oito horas (linha verde) e limite de 9 ppm (linha vermelha).

Essa variação de concentração de CO foi utilizada como dado de entrada do modelo. Os resultados dessa simulação estão na Figura 5.25, representando a variação da COHb no sangue venoso para quatro diferentes níveis de atividade física.

Os limites de qualidade de ar para o CO foram definidos baseados no limite em que o ser humano não sofre danos por intoxicação de 2 % (EPA, 2000), representado na Figura 5.25 pela linha vermelha. Esse limite, assim como a média de oito horas, foi ultrapassado durante o primeiro e último pico para todas as atividades físicas, com exceção de andando, em que o limite foi ultrapassado também no segundo pico.

Figura 5.25 –Variação da *COHb* no sangue venoso em ambiente urbano para várias atividades físicas e limite de 2 % (linha vermelha).

Conforme o nível de atividade física aumenta, a velocidade de absorção e eliminação do *CO* também aumenta. O maior nível de atividade física simulado foi de um indivíduo andando, apresentando os maiores e os menores níveis de *COHb*. A intoxicação por *CO* é mais crítica quanto maior for o nível de atividade física.

Para comparar os dados referentes às concentrações de *CO* com os resultados obtidos pelos modelos, a Figura 5.24 e a Figura 5.25 foram representadas juntas na Figura 5.26. São dois eixos das ordenadas, o da esquerda representa a *COHb* da Figura 5.25 e o da direita a concentração da Figura 5.24. Para que os eixos fiquem na mesma escala, foram feitas duas considerações. Uma que os limite de 9 ppm (média de oito horas) da Figura 5.24 representa o limite de 2 % (*COHb*) da Figura 5.25, portanto devem ser representados pelo mesmo ponto. A outra que, na ausência

de CO no ar (concentração de 0 ppm), o nível de $COHb$ no sangue é aproximadamente 0,5 %, representando o CO produzido pelo corpo humano.

Figura 5.26 - Variação da $COHb$ no sangue venoso e concentração de CO em ambiente urbano para várias atividades físicas.

Analisando a Figura 5.26, observam-se semelhanças entre os resultados obtidos pelo modelo e a média de concentração de CO de oito horas. Os picos da $COHb$ e da concentração média ocorrem no mesmo momento para todas as atividades físicas. A simulação para o nível de atividade andando foi a que ficou mais próxima da média de oito horas, sendo ambas representadas na Figura 5.27.

Figura 5.27 - Variação da $COHb$ no sangue venoso e média de oito horas da concentração de CO em ambiente urbano para indivíduo andando.

A Figura 5.27 mostra que o padrão de qualidade de ar de oito horas é bem representativo do nível de $COHb$ no sangue até para uma pessoa andando (atividade moderada). As duas curvas são similares tanto nos pontos onde ocorrem maiores níveis de intoxicação, quando os limites foram ultrapassados, como nos pontos equivalentes a baixas concentrações de CO . Esse resultado sugere que o uso da média de oito horas como critério de qualidade de ar para o CO é válido para níveis leves e moderados de atividade física.

5.9 Influência da variação do CO_2 e O_2 no ar

Nesse item serão discutidos os efeitos no corpo humano para casos onde há variações das concentrações de CO_2 e O_2 no ar na presença de CO . O CO_2 , assim como o CO , é produto da queima de combustíveis fósseis. Em lugares onde o CO está presente, é comum também encontrar concentrações de CO_2 . Em incêndios, além da presença do CO e do CO_2 , a concentração de O_2 no ar diminui. Isso ocorre porque o O_2 é consumido pelo fogo.

O principal efeito que ocorre no corpo humano durante o aumento de CO_2 ou diminuição de O_2 é o aumento da ventilação alveolar, processo conhecido por hiperventilação. A seguir, será discutido como a hiperventilação pode ser considerada no modelo. Depois serão apresentadas algumas simulações do modelo com a presença de concentrações de CO_2 e em caso típico de incêndio.

5.9.1 Hiperventilação

A variação da ventilação alveolar ocorre principalmente por dois motivos: alteração do nível de atividade física e variação da quantidade de O_2 e CO_2 . No desenvolvimento do presente modelo, foi considerado que a ventilação varia somente dependendo da atividade. Entretanto, quando o corpo humano está sujeito a concentrações de O_2 e CO_2 diferentes do padrão atmosférico (20,94 % de O_2 e 0 % de CO_2), a outra variação passa a ser significativa.

Nas simulações dos itens seguintes, será considerado que a ventilação alveolar varia em função das concentrações dos gases O_2 e CO_2 , ao invés da atividade física. A interação entre esses dois processos, que fazem com que a ventilação varie, é complexo e foge dos escopos desse trabalho. Nesse caso, a atividade física será considerada constante.

Para variações nas concentrações dos gases O_2 e CO_2 , a ventilação alveolar é controlada por quimiorreceptores no corpo humano. São estimulados dependendo das pressão parciais de O_2 e CO_2 no sangue arterial, representadas por $P_{O_2,a}$ e $P_{CO_2,a}$ respectivamente.

Para representar a variação da ventilação alveolar, será utilizada uma adaptação do modelo de DUFIN (1972). A ventilação alveolar é representada, em função de $P_{O_2,a}$ e $P_{CO_2,a}$, pela eq.(5.1), considerando um individuo em pé.

$$\dot{V}_A = \left(35000 + 1554000 \cdot \frac{P_{CO_2,a} - 40}{P_{CO_2,a} + 30} \right) \cdot \left(1 - \frac{P_{O_2,a} - 25}{P_{O_2,a} - 22,5} \right) + 80500 \cdot \frac{P_{CO_2,a} - 37}{P_{CO_2,a} + 33} - 506,1 \quad (5.1)$$

onde: $\dot{V}_A$ = ventilação alveolar [ml/min];

$P_{O_2,a}$ = pressão parcial de O_2 no sangue arterial [mmHg];

$P_{CO_2,a}$ = pressão parcial de CO_2 no sangue arterial [mmHg].

Além da variação da ventilação alveolar, o débito cardíaco também varia dependendo das pressões parciais de O_2 e CO_2 no sangue arterial. Essa variação é pequena comparando com a variação da ventilação alveolar e, por isso, não será considerada.

5.9.2 Interação entre CO e CO_2

Segundo a OMS (1999), existem alguns estudo sobre a interação entre CO e CO_2 em animais, porém geram controvérsias.

Um estudo bem detalhado sobre essa interação foi realizado por LEVIN et al. (1987), a partir de experimentos com ratos. Observaram que o CO_2 causaria um aumento da velocidade de absorção do CO . Esse aumento seria resultado da hiperventilação. A Figura 5.28 mostra um dos resultados desse experimento. Os ratos foram expostos à concentração de CO de 2500 ppm por trinta minutos. Durante esse tempo, o nível de $COHb$ se estabilizou, atingindo regime permanente.

Figura 5.28 – Variação da $COHb$ em ratos para exposição ao CO com e sem a presença de CO_2 [LEVIN et al., 1987].

A partir do presente modelo, foram realizadas simulações similares a esse experimento, representadas pela Figura 5.29. Foi utilizada concentração constante de 500 ppm durante dez horas. Observou-se que o ser humano demora mais tempo que os ratos para atingir o regime permanente. As curvas representam diferentes concentrações de CO_2 no ar.

Figura 5.29 – Variação da *COHb* no sangue venoso exposição a concentração de *CO* de 500 ppm para diversas concentrações de *CO*₂.

Comparando a Figura 5.29 com os resultados experimentais da Figura 5.28, verificou-se semelhança durante o início da simulação. Conforme aumenta a quantidade de *CO*₂, a taxa de formação da *COHb* aumenta. Isso ocorre principalmente pelo aumento da ventilação alveolar.

No final da simulação, as curvas geradas pelo modelo se comportam diferente dos resultados experimentais. O nível de *COHb*, nos resultados experimentais, é igual com e sem a presença de *CO*₂. Já nos resultados do modelo, o nível de *COHb* é inferior na presença de *CO*₂.

5.9.3 Interação entre CO , CO_2 e O_2 - incêndios

Em incêndios, as concentrações dos gases CO , CO_2 e O_2 no ar são alteradas. O processo de combustão, além de gerar CO e CO_2 , consome O_2 . Tanto o aumento do CO_2 como a diminuição do O_2 contribuem para a hiperventilação. Embora menos significativo, a diminuição do O_2 libera mais lugares nas hemoglobinas para as ligações com o CO .

Para simular uma situação típica de incêndios, utilizou-se dados apresentados por NFPA (1997). São concentrações dos gases CO , CO_2 e O_2 , ao longo do tempo, para a queima de uma cadeira simples, com braços, feita de poliestireno com cobertura de poliuretano. Sua queima ocorreu em uma sala de 39 m^3 com uma porta aberta. A medição das concentrações dos gases foi realizada nessa porta, a 2,1 metros de altura. A Figura 5.30 mostra a variação das concentrações dos gases. O eixo das ordenadas do lado esquerdo representa a concentração de CO em ppm, o eixo da direita, as concentrações de CO_2 e O_2 em porcentagem. As concentrações tiveram seu pico após cinco minutos. Considerou-se que, após esse ponto, as concentrações retornaram ao estado inicial com a mesma velocidade.

A Figura 5.31 mostra a variação do nível de $COHb$ no sangue venoso para essas variações das concentrações dos gases. As curvas representam quatro situações, todas com a presença do CO . A linha azul considera os gases O_2 e CO_2 em situações padrões. A linha verde considera a variação do O_2 e a linha rosa a variação do CO_2 . A linha laranja representa a variação de todos os gases.

Figura 5.30 – Concentração dos gases CO , CO_2 e O_2 durante um incêndio.

Figura 5.31 – Variação do nível de $COHb$ no sangue venoso durante um incêndio para variação da concentração dos gases CO , CO_2 e O_2 .

Observa-se que, tanto a diminuição do O_2 como o aumento do CO_2 , aumentam o nível de $COHb$ no corpo humano. Esse aumento deve-se principalmente a existência da hiperventilação. O CO_2 é mais influente nos resultados que o O_2 .

Dessas observações conclui-se que, em incêndios, o CO passa a ser um gás mais tóxico devido à interação com os outros gases. O aumento da concentração de CO_2 e diminuição da concentração de O_2 aumentam a velocidade de absorção do CO .

6. CONCLUSÃO

Nesse trabalho foi desenvolvido um modelo do sistema respiratório com o objetivo de simular o comportamento do monóxido de carbono (CO) no corpo humano. Além do CO , foram consideradas as trocas dos gases O_2 e CO_2 . O método de modelagem foi a divisão do corpo humano em diversos compartimentos, partindo dos princípios de conservação de massa. A solução do modelo foi por métodos numéricos. Foram gerados diversos resultados, os primeiros têm o objetivo de validar o modelo, os outros tratam de algumas aplicações.

Para validar o modelo, resultados de simulações foram comparados com dados experimentais encontrados na literatura. As primeiras comparações foram relativas ao transporte dos gases no sangue e do modelo em regime permanente.

Em regime transitório, a validação foi realizada a partir de três trabalhos experimentais. A variável comparada foi o nível de carboxihemoglobina ($COHb$) no sangue. O primeiro trata de um extenso trabalho onde indivíduos foram submetidos a concentrações constantes de CO durante certo intervalo de tempo. O nível de $COHb$ foi medido tanto durante a exposição ao CO como após a exposição, respirando ar puro. O segundo trata da exposição ao CO durante exercício físico leve e moderado. O último analisa a diferença entre a $COHb$ no sangue arterial e venoso durante a exposição ao CO . Em todos experimentos, observou-se uma grande variabilidade dos dados experimentais, comum na área da fisiologia. Em alguns experimentos parâmetros fisiológicos foram medidos, sendo utilizados nas simulações. Caso contrário, utilizou-se os valores definidos no presente trabalho. O modelo apresentou coerência com todos os dados experimentais. Após essas verificações conclui-se que o modelo é bem representativo do transporte de CO no corpo humano.

Após a validação, o modelo foi utilizado em algumas aplicações. A primeira delas trata de algumas situações comuns onde se encontram CO , como automóveis em lugares fechados e cozinhas com fogão a lenha.

A segunda aplicação foi sobre a análise dos critérios de qualidade de ar utilizados no Brasil. Para analisar o critério de oito horas, que estabelece que a média da concentração de CO durante oito horas não deve ultrapassar o valor de 9 ppm, utilizou-se dados de situações reais ocorridas na região metropolitana de São Paulo. O modelo foi solucionado para várias atividades físicas. Observou-se grande semelhança entre a média de oito horas e o nível de $COHb$ no sangue para um indivíduo andando, concluindo que esse critério é adequado até níveis moderados de atividade física.

Outra aplicação explorada nesse trabalho foi a influência da variação do O_2 e CO_2 durante a exposição ao CO . Em casos típicos de incêndio, a concentração de CO_2 aumenta por ser, assim como o CO , resultado da queima de combustíveis fósseis. Além disso, a concentração de O_2 diminui, sendo esse consumido pelo fogo. Conclui-se que, tanto o aumento do CO_2 como a diminuição do O_2 , aumentam a velocidade de absorção do CO pelo corpo humano. Isso ocorre principalmente pelo aumento da ventilação alveolar.

6.1 Trabalhos futuros

A seguir serão citadas algumas propostas para futuras mudanças do modelo, para que esse possa ter resultados mais precisos e servir para um maior número de situações:

- 1) Os parâmetros fisiológicos utilizados no modelo podem ser parametrizados em função de algumas características do indivíduo, como peso, altura, sexo e idade.
- 2) A transferência de massa nos tecidos pode ser representada a partir de conceitos utilizados no pulmão, como capacidade de difusão e divisão dos capilares em vários compartimentos.

- 3) Consideração das velocidades de reação química dos gases nos sangues e tecidos, principalmente da reação entre o CO e o O_2 . Com isso, o modelo serviria para simular ambiente críticos como situações hiperbáricas.
- 4) Implementação de um controlador de débito cardíaco.
- 5) Integração dos controladores (ventilação alveolar e débito cardíaco), considerando tanto a atividade física como a variação dos gases.
- 6) Verificações de possíveis alterações das vazões e consumos durante a exposição ao CO . Existem evidências que possam ocorrer em exposições a níveis elevados.
- 7) Aumento do número de compartimentos como, por exemplo, acréscimo de um compartimento cerebral para analisar perda de consciência.
- 8) Consideração das mudanças fisiológicas durante exercício físico severo.
- 9) Mudanças nos parâmetros devido a doenças, como respiratórias, cardíacas ou anemia, para que essas possam ser analisadas durante a exposição ao CO .

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTMAN P.L.; DITTMER D.S. Respiration and circulation. **Biological Handbooks**. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, 1971.

BENIGNUS V.A.; HAZUCHA M.J.; SMITH M.V.; BROMBERG P.A. Prediction of carboxyhemoglobin formation due to transient exposure to carbon monoxide. **Journal of Applied Physiology**, v.76, p.1739-1745, 1994.

BRUCE E.N.; BRUCE M.C. A multicompartment model of carboxyhemoglobin and carboxymyoglobin responses to inhalation of carbon monoxide. **Journal of Applied Physiology**, v.95, p.1235-1247, 2003.

CETESB – Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. **Relatório de qualidade do ar no estado de São Paulo 2004**. São Paulo, 2005.

COBURN R.F.; BLAKEMORE W.S.; FORSTER R.E. Endogenous carbon monoxide production in man. **Journal of Clinical Investigation**, v.42, p.1172-1178, 1963.

COBURN R.F.; FORMAN H.J. Carbon monoxide toxicity. **Handbook of Physiology**, The Respiratory System, seção 3, v.4, cap.21. American Physiological Society, Bethesda, 1987.

COBURN R.F.; FORSTER R.E.; KANE P.B. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentrations in man. **Journal of Clinical Investigation**, v.44, p.1899-1910, 1965.

COBURN R.F.; MAYERS L.B. Myoglobin O_2 tension determined from measurements of carboxymyoglobin in skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.220, p.66-74, 1971.

COLLIER C.R.; GOLDSMITH J.R. Interactions of carbon monoxide and hemoglobin at high altitude. **Atmospheric Environment**, v.17, p.723-728, 1983.

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n.3 de 28 de junho de 1990.

DOUGLAS C.G.; HALDANE J.S.; HALDANE J.B.S. The laws of combination of Hæmoglobin with carbon monoxide and oxygen. **Journal of Physiology**, v.44, p.275-304, 1912.

DOUGLAS A.R.; JONES N.L.; REED J.W. Calculation of whole blood CO_2 content. **Journal of Applied Physiology**, v.65, p.473-477, 1988.

DUFIN J. A mathematical model of the chemoreflex control of ventilation. **Respiratory Physiology**, v.15, p.227-301, 1972.

EPA - Environmental Protection Agency. **Air Quality Criteria for Carbon Monoxide**. Office of Research and Development. EPA 600/P-99/001F, Washington, 2000.

FORBES W.H.; SARGENT F.; ROUGHTON F.J.W. The rate of carbon monoxide uptake by normal men. **American Journal of Physiology**, v.143, p.594-608, 1945.

GOLDSMITH J.R.; TERZAGHI, J.; HACKNEY J.D. Evaluation of fluctuating carbon monoxide exposures. **Archives of Environmental Health**, v.7, p.647-663, 1963.

GUYTON A.C. **Tratado de fisiologia médica**. 8.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992.

HAAB P. The effect of carbon monoxide on respiration. **Experientia**, v.46, p.1202-1206, 1990.

HUGHES J.M.B.; BATES D.V. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (D_{LCO}) and its membrane (D_M) and red cell ($\theta.V_c$) components. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v.138, p.115-142, 2003.

JOELS N.; PUGH L.G.C.E. The carbon monoxide dissociation curve of human blood. **Journal of Physiology**, v.142, p.63-77, 1958.

JONES H.A.; CLARK J.C.; DAVIES E.E.; FORSTER R.E.; HUGHES J.M.B. Rate of uptake of carbon monoxide at different inspired concentrations in humans. **Journal of Applied Physiology**, v.52, p.109-113, 1982.

KELMAN G.R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. **Journal of Applied Physiology**, v.21, p.1375-1376, 1966.

LEVIN B.C.; PAABO M.; GURMAN J.L.; HARRIS S.E.; BRAUN E. Toxicological interactions between carbon monoxide and carbon dioxide. **Toxicology**, v.47, p.135-164, 1987.

LILIENTHAL J.L.; PINE M.B. The effect of oxygen pressure on the uptake of carbon monoxide by man at sea level and at altitude. **American Journal of Physiology**, v.145, p.346-350, 1946.

MARCUS A.H. Mathematical models for carboxyhemoglobin. **Atmospheric Environment**, v.14, p.841-844, 1980.

MOUNTCASTLE, V.B. **Medical physiology**. 14.ed. St. Louis, C.V. Mosby Company, 1980.

NFPA – National Fire Protection Association. **Fire Protection Handbook**. 18.ed, 1997.

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Environmental Health Criteria 213**. ed.2, 1999.

OTT W.R.; MAGE D.T. Interpreting urban carbon monoxide concentrations by means of a computerized blood COHb model. **Journal of the Air Pollution Control Association**, v.28, p.911-916, 1978.

PACE N.; CONSOLAZIO W.V.; WHITE W.A.; BEHNKE A.R. Formulation of the principal factors affecting the rate of uptake of carbon monoxide by man. **American Journal of Physiology**, v.147, p.352-359, 1946.

PASSARELLI, M. M. Poluentes da atmosfera. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo, Atheneu, 2003.

PETERSON J.E.; STEWART R.D. Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. **Archives of Environmental Health**, v.21, p.165-171, 1970.

PIIPER J.; MEYER M.; MARCONI C.; SCHEID P. Alveolar-capillary equilibration of $^{13}\text{CO}_2$ in human lungs studied by rebreathing. **Respiration Physiology**, v.42, p.29-41, 1980.

ROUGHTON F.J.W. Transport of oxygen and carbon dioxide. **Handbook of Physiology**, Respiration, seção 3, v.1, cap.31. American Physiological Society, Washington, 1964.

ROUGHTON F.J.W.; DARLING R.C. The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. **American Journal of Physiology**, v.141, p.17-31, 1944.

SELVAKUMAR S.; SHARAN M.; SINGH M.P. Mathematical model for the exchange of gases in the lungs with special reference to carbon monoxide. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v.30, p.525-532, 1992.

SCHENKMAN K.A.; MARBLE D.R.; BURNS D.H.; FEIGL E.O. Myoglobin oxygen dissociation by multiwavelength spectroscopy. **Journal of Applied Physiology**, v.82, p.86-92, 1997.

SHARAN M.; SELVAKUMAR S.; SINGH M.P. Mathematical model for the computation of alveolar partial pressure of carbon monoxide. **International Journal of Biomedical Computing**, v.26, p.135-147, 1990.

SHARAN M.; SELVAKUMAR S. A mathematical model for the simultaneous transport of gases to compute blood carboxyhaemoglobin build-up due to CO exposures: application to the end-expired breath technique. **Environmental Pollution**, v.105, p.231-242, 1999.

STEWART R.D. et al. Experimental human exposure to carbon monoxide. **Archives of Environmental Health**, v.21, p.154-164, 1970.

STEWART R.D. et al. Experimental human exposure to high concentrations of carbon monoxide. **Archives of Environmental Health**, v.26, p.1-7, 1973.

SOFOLUWE G.O. Smoke pollution in dwellings of infants with bronchopneumonia. **Archives of Environmental Health**, v.16, p.670-672, 1968.

TIKUISIS P.; KANE D.M.; McLELLAN T.M.; BUICK F.; FAIRBURN S.M. Rate of formation of carboxyhemoglobin in exercising humans exposed to carbon monoxide. **Journal of Applied Physiology**, v.72, p.1311-1319, 1992.

TURRINO G.M.; BERGOFSKY E.H.; GOLDRING R.M.; FISHMAN A.P. Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity. **Journal of Applied Physiology**, v.18, p.447-456, 1963.

TURRI F. **Análise teórico-experimental do transporte de oxigênio e gás carbônico em oxigenadores de sangue.** Texto do Exame de Qualificação de Doutorado – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2005.

VENKATRAM A.; LOUCH R. Evaluation of CO quality criteria using a COHb model. **Atmospheric Environment**, v.13, p.869-872, 1979.

WILMORE J.H.; COSTILL D.L. **Fisiologia do esporte e do exercício.** 2.ed. São Paulo, Manole, 2001.