

PRÉMIO THOMÉ VILLAR/BOEHRINGER INGELHEIM (SECÇÃO A) – 1999
THOMÉ VILLAR/BOEHRINGER INGELHEIM AWARD (SECTION A) – 1999

Contributo dos músculos respiratórios para a fisiopatologia da hipercápnia na doença pulmonar obstrutiva crónica estabilizada

The role of the respiratory muscles in the pathophysiology of chronic hypercapnia in clinically stable chronic obstructive pulmonary disease

CRISTINA BÁRBARA, MIGUEL MOTA CARMO, IOLANDA CORREIA, ROSA SANTOS, ISABEL GONÇALVES, CAMILA CANTEIRO, ANTÓNIO RENDAS, RAMIRO ÁVILA.

**“Pelo sonho é que vamos
Chegamos? Não Chegamos
Partimos. Vamos. Somos!”**

Sebastião da Gama

O financiamento deste trabalho, em parte do Projecto de Investigação Praxis XXI, Nº 2/2.1/SAU/1322/95: “Os Músculos Respiratórios na Génese da Dispneia associada à Insuficiência Ventricular Esquerda”

PREFÁCIO

Este trabalho, resultou dum projecto de parceria entre o Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente e o Departamento de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa (F.C.M.L.) e constituiu a dissertação de doutoramento do seu primeiro autor. Debruça-se sobre a importância dos músculos respiratórios no eclodir da hipercápnia crónica, na fase avançada da história natural da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

O papel dos músculos respiratórios, na progressão da história natural do doente respiratório crónico, tem vindo a ganhar uma pertinência progressivamente crescente para os pneumologistas particularmente quando se questionam quanto a exercitar ou colocar em repouso os músculos respiratórios dos doentes hipercápnicos. Este problema tem levantado, logicamente, a necessidade de na reabilitação destes doentes, existirem métodos de avaliação dos músculos respiratórios, que forneçam elementos quantitativos imprescindíveis à elaboração e controlo de programas de reabilitação adequados.

Em 1993, quando nos começámos a interessar mais seriamente por este assunto, os métodos de avaliação dos músculos respiratórios não estavam implementados no Hospital de Pulido Valente, pelo que se justificou plenamente a criação de um protocolo de investigação entre o Departamento de Pneumologia e o Departamento de Fisiopatologia da F.C.M.L., com o objectivo de avaliar os músculos respiratórios no doente respiratório crónico.

Por essa época a F.C.M.L. possuía um laboratório de exploração do controlo da ventilação, bem implementado e da responsabilidade do Professor Doutor Miguel Mota Carmo. Este laboratório apresentava, como método exclusivo de exploração dos músculos respiratórios, a técnica da determinação das pressões máximas respiratórias ao nível da boca.

Ao longo dos anos subsequentes foi com alguma perseverança e muita satisfação pessoal que nos empenhámos na inclusão de novas técnicas de exploração dos músculos respiratórios, no Laboratório de

Fisiopatologia Respiratória do Departamento de Fisiopatologia da F.C.M.L.

No ano de 1995, um dos autores deste projecto, com uma Bolsa de Estudo da Fundação Caloust Gulbenkian, deslocou-se ao Brompton Hospital, em Londres, com o objectivo de realizar um estágio de seis semanas, no Laboratório de Músculos Respiratórios do Dr. Malcom Green. Nessa altura davam-se aí os primeiros passos na aplicação clínica da técnica de estimulação magnética do nervo frénico. A sua implementação definitiva veio a torná-la a técnica, por excelência de avaliação dos músculos inspiratórios.

Na sequência deste estágio, foram objectivos da equipa deste projecto a implementação, no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória do Departamento de Fisiopatologia da F.C.M.L., de técnicas adicionais de exploração funcional dos músculos respiratórios.

Analisando retrospectivamente o nosso trajecto, ajustam-se-lhe perfeitamente as palavras de Sebastião da Gama "*pelo sonho é que vamos*", uma vez que foi como que um *sonho realizado*, aquilo que sucessivamente se foi edificando após a transposição de algumas pequenas grandes barreiras.

Uma das primeiras relacionou-se com a metodologia a utilizar para a aquisição, a nível nasal, da pressão gerada por um "sniff", de modo a evitar perdas de sinal subsequentes a fugas. Foi entusiasticamente ultrapassada mediante a adaptação de uma sonda pediátrica, tipo *Folley*, como meio de aquisição da pressão gerada no nariz, aquando duma manobra de "sniff nasal". Viabilizou-se assim a implementação da técnica de determinação do "SNIP" nasal.

De seguida, confrontámo-nos com a necessidade de adaptação de *software*, que possibilitasse a aquisição *on line* das pressões respiratórias com o respectivo registo gráfico, permitindo assim, aquando da sua determinação, um incentivo visual, essencial para o bom desempenho do executante. Este problema, foi ultrapassado com a aquisição do Programa *CODAS*, viabilizando-se assim a instalação da técnica de determinação das pressões transdiafragmáticas.

Por fim faltava-nos pôr em prática a técnica mais importante de avaliação dos músculos respiratórios e por isso também a mais desejável. Referimo-nos à

determinação das pressões transdiafragmáticas, mediante a estimulação magnética do nervo frénico. Necessitávamos do financiamento para o equipamento, pelo que nos candidatámos a uma bolsa do Programa Praxis XXI, mediante o Projecto de Investigação Científica e Tecnológica N° 2/2.1/SAU/1322/95: “Os Músculos Respiratórios na Génese da Dispneia associada à Insuficiência Ventricular Esquerda”; da responsabilidade do Professor Doutor Miguel Mota Carmo. Ao sermos contemplados, em finais de 1997 com a referida bolsa, tornou-se viável o financiamento para o equipamento necessário à instalação daquela técnica em Portugal, e para o prosseguimento do nosso sonho.

Foi assim que, no início de 1998, possuíamos um laboratório de exploração dos músculos respiratórios, onde havíamos montado as principais técnicas de avaliação destes músculos, desde as mais simples e não invasivas como a determinação das pressões máximas respiratórias, a determinação do “sniff” nasal, até às invasivas com necessidade de colocação de cateteres com balões acoplados, a nível do esófago e do estômago incluindo também a mais sofisticada, decorrente da estimulação magnética do nervo frénico.

O projecto acerca do contributo dos músculos respiratórios para a fisiopatologia da hipercápnia na D.P.O.C. estabilizada, já nos acompanhava, no fundo, desde longa data, mas só agora estavam transpostas algumas das barreiras para a sua execução, dado que dispúnhamos de metodologia mais eficaz para o implementar.

O recrutamento de indivíduos normais, que estejam dispostos a colaborar num estudo de investigação, é particularmente difícil. No nosso caso o problema foi ultrapassado graças à colaboração do Professor Doutor Jaime Branco, que nos dirigiu indivíduos da faixa etária pretendida, e seguidos por ele com o diagnóstico de osteoartrose periférica.

O rigor na realização da pletismografia e do estudo da difusão do CO são fundamentais, para estes métodos quantitativos de avaliação da função respiratória. Para a sua execução contámos com o profissionalismo da técnica cardiopneumologista Iolanda Correia.

Para a realização das técnicas de avaliação do controlo da ventilação e dos músculos respiratórios contámos com a excelente colaboração das técnicas Iolanda Correia e Isabel Ribeiro da Silva, na colocação dos cateteres por via transnasal no esófago e no estômago.

A polissonografia foi montada no Hospital de Pulido Valente em 1996, em colaboração com a Dr.^a Odete Santos. As polissonografias nocturnas foram efectuadas pelas técnicas Isabel Gonçalves e Rosa Santos.

Neste âmbito importa acrescentar que para a implementação do Laboratório do Sono do Hospital de Pulido Valente muito contribuiu o apoio e transmissão de conhecimentos do Dr. Jimenez Masa, director do Serviço de Pneumologia e do Laboratório de Sono do Hospital de S. Pedro de Alcântara em Cáceres, Espanha, facultando estágios, no seu serviço, à equipa do Hospital de Pulido Valente.

Finalmente, importa referir o grau de confiança e colaboração de todos os doentes inclusos neste estudo, pelo que os resultados do mesmo lhe serão dedicados, como não poderia deixar de ser.

ABREVIATURAS USADAS

Função Respiratória

Foram adoptadas as normas propostas pela *European Respiratory Society* (ERS). De acordo com o último consenso sobre padronização da avaliação funcional respiratória [Eur Respir J 1993; 16:6 (suppl 16)], os países da Comunidade Europeia comprometeram-se a usar as abreviaturas propostas nesse documento, que passaram a ser iguais para todos e a usar a designação por extenso, consignada no mesmo documento, na língua nacional.

Mecânica Ventilatória

ERV – Volume de Reserva Expiratória.

FEV₁ – Volume Expiratório Forçado em 1 segundo.

FEV₁/FVC - FEV₁ em percentagem da Capacidade Vital Forçada (também designado por Índice de Tiffeneau).

FRC – Capacidade Residual Funcional
 FVC - Capacidade Vital Forçada.
 IC - Capacidade Inspiratória.
 IVC - Capacidade Vital Inspiratória.
 RV - Volume Residual.
 SG_{aw} - Conductância Específica das Vias Aéreas (em função do volume).
 SR_{aw} - Resistência Específica das Vias Aéreas (em função do volume).
 TGV - Volume de Gás Intratorácico.
 TLC - Capacidade Pulmonar Total.

Difusão

T_L/V_A (K) - Coeficiente de Difusão para o Monóxido de Carbono.

Controlo da Ventilação

fR - Frequência Respiratória
 P0,1 - Pressão de Oclusão.
 Ti - Tempo Inspiratório.
 Te - Tempo Expiratório.
 Ttot - Tempo Total do Ciclo Respiratório.
 Ti/Ttot – Ciclo *Duty*.

V'A - Ventilação Alveolar.
 V'E - Ventilação Minuto
 V'D - Ventilação de Espaço Morto.
 V_D - Volume de Espaço Morto.
 V_T - Volume Corrente.
 V_T/Ti - Índice Inspiratório Médio.
 $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{et} CO_2$ - Variação da P0,1 com o Estímulo Hipercápnico.
 $\Delta V'E/\Delta P_{et} CO_2$ - Variação da Ventilação com o Estímulo Hipercápnico

Pressões do Musculos Respiratórios

PE_{max} - Pressão Expiratória Máxima.
 PI_{max} - Pressão Inspiratória Máxima.
 PPI_{max} - Pico da Pressão Inspiratória Máxima.
 SniffPes - Pressão Esofágica de Sniff.
 SniffPgas - Pressão Gástrica de Sniff.
 SniffPdi - Pressão Transdiafragmática de Sniff.
 SNIP - Pressão Nasal de Sniff.
 TwPes - Pressão Esofágica de Estimulação Magnética
 TwPgas - Pressão Gástrica de Estimulação Magnética.
 t_{pico Pes} - Tempo até ao Pico da Pressão Esofágica.
 TwPdi - Pressão Transdiafragmática de Estimulação Magnética.
 TwPdi_{aj.} - Pressão Transdiafragmática de Estimulação Magnética, Ajustada.

RESUMO

Os doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (D.P.O.C.) podem desenvolver hipercápnia crónica, em dado momento da sua história natural, correspondendo o aparecimento desta condição a uma fase de maior gravidade clínica. Os mecanismos fisiopatológicos que levam à hipercápnia crónica, são ainda hoje incompletamente compreendidos. Apesar da retenção de CO₂ estar na dependência da gravidade da obstrução das vias aéreas, existe uma variabilidade considerável na relação entre os valores de PaCO₂ e o Volume Expiratório Forçado em um segundo (FEV₁). Existem outros factores, como alterações de ventilação-perfusão, perturbações do comando ventilatório, fraqueza dos músculos respiratórios, o próprio padrão respiratório e a hiperinsuflação pulmonar, que têm sido referidos como condicionadores de retenção de dióxido de carbono. Este estudo teve como objectivo avaliar o contributo dos músculos respiratórios para a fisiopatologia da hipercápnia na D.P.O.C. estabele-

ABSTRACT

Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (C.O.P.D.) may develop hypercapnia as the severity of the disease progresses. The mechanisms that lead to chronic hypercapnia are not completely understood. Although carbon dioxide retention is dependent on the severity of airway obstruction, there is considerable variability in the relationship between CO₂ retention and forced expiratory volume in one second (FEV₁). Others factors such as ventilation-perfusion mismatch, abnormalities in ventilatory control, respiratory muscle weakness, the pattern of breathing, and pulmonary hyperinflation have been reported to contribute to carbon dioxide retention. This study was designed to evaluate the role of the respiratory muscles in the pathophysiology of chronic hypercapnia in clinically stable C.O.P.D. patients. In order to do this, we studied ventilatory drive, respiratory pattern, gas exchange, and respiratory muscle strength in 27 normocapnic and 23 hypercapnic C.O.P.D. patients.

zada. Para isso estudámos a *drive* ventilatória, o padrão respiratório, as trocas gasosas e a força dos músculos respiratórios em 50 doentes com D.P.O.C. (sendo 27 normocápnicos e 23 hipercápnicos). Os resultados foram comparados com um grupo controlo constituído por 17 indivíduos sem doença cardiorespiratória.

Os volumes pulmonares foram avaliados por pletismografia. O Volume de Gás Intratorácico (TGV) foi utilizado como a medição mais aproximada da Capacidade Residual Funcional (FRC). A obstrução das vias aéreas foi avaliada mediante a determinação dos débitos forçados e da condutância específica (SG_{aw}). O estudo do controlo da ventilação assentou na determinação, em repouso, da Pressão de Oclusão (P0,1), da Ventilação minuto (V'E) e ainda na variação destas variáveis, mediante o estímulo hipercápnico, de acordo com o método de Read. O padrão respiratório foi avaliado mediante a determinação do tempo inspiratório (Ti), do tempo total do ciclo respiratório (Ttot), Volume Corrente (V_T), e relação V_D/V_T . Avaliámos as trocas gasosas mediante a determinação do coeficiente de transferência para o monóxido de carbono (T_L/V_A), e também pela gasometria arterial. A força dos músculos respiratórios foi avaliada mediante o recurso a testes dependentes e não dependentes da vontade. Dentro dos primeiros, utilizámos as pressões máximas estáticas ao nível da boca e a técnica do sniff nasal, com medição subsequente das pressões a nível nasal, esofágico e gástrico. A estimulação magnética cervical do nervo frénico foi a única técnica não dependente da vontade, utilizada.

Os doentes hipercápnicos apresentaram graus mais acentuados de obstrução das vias aéreas e de hiperinsuflação, relativamente aos doentes normocápnicos. Revelaram também menor capacidade para desenvolver pressões respiratórias, tanto mediante os testes dependentes como pelos não dependentes do esforço. Contudo, ambos os grupos de doentes apresentavam níveis elevados de P0,1, relativamente ao grupo controlo. Como as pressões desenvolvidas estão dependentes do grau de hiperinsuflação, a fim de compararmos normocápnicos com hipercápnicos, anulando as diferenças decorrentes do grau de hiperinsuflação, procedemos ao emparelhamento dos doentes pelo grau de hiperinsuflação, tendo obtido dois subgrupos de doentes (n=15), com graus idênticos de hiperinsuflação. A comparação destes subgrupos de doentes demonstrou que eram idênticos no con-

The results were compared with 17 controls, without cardiorespiratory disease.

Lung volumes were determined by whole body plethysmography. Thoracic Gas Volume (TGV) was used as the best available measure of Functional Residual Capacity (FRC). Airway obstruction was evaluated by forced airway flows and specific airway conductance (SG_{aw}). The ventilatory drive was assessed by determination of occlusion pressure (P0.1), minute ventilation (V'E) at rest and the response to hypercapnia using Read rebreathing technique. The determination of inspiratory time (Ti), total time of the respiratory cycle (Ttot), tidal volume (V_T) and the ratio V_D/V_T evaluated respiratory pattern. Gas exchange was assessed by determination of carbon monoxide transfer factor (T_L/V_A) and arterial blood gas analyses. Respiratory muscle strength was evaluated both by volitional and non-volitional methods. We used the static mouth pressures and the sniff nasal inspiratory test with measurement of pressures at nose, gastric and esophageal levels as volitional tests. The non-volitional test used was magnetic stimulation of phrenic nerves.

Hypercapnic patients were more obstructed and more hyperinflated than normocapnic patients, and developed lower respiratory muscles pressures, both with volitional and non-volitional tests. However both groups of patients had higher resting P0.1 values than controls, but similar responses of this variable with CO₂ stimulation. As the pressures developed by inspiratory muscles are dependent on the degree of hyperinflation, we matched two subgroups of normocapnic and hypercapnic patients (n=15) with similar levels of hyperinflation, in order to compare both groups, excluding the influence of hyperinflation. Comparing those subgroups of patients we found that they had a similar ventilatory drive and respiratory pattern but different diffusion capacity to CO, and different diaphragmatic pressures elicited by cervical magnetic stimulation of the phrenic roots, showing the hypercapnic patients lower values.

Pearson' test was used to assess the relationship between static lung function, ventilatory drive and respiratory muscle function with resting PaCO₂. A stepwise multiple regression analyses determined, as best predictors of resting CO₂ level, the airways obstruction (FEV₁) and the reserve of pressure potentially available for inspiration (P0.1/PI_{max}).

This study has shown that irrespective of CO₂ level, baseline central drive was increased in C.O.P.D. patients, and that neural inspiratory drive

trola da ventilação e padrão respiratório, diferindo apenas na capacidade de difusão para o monóxido de carbono e nas pressões geradas por estimulação magnética cervical dos nervos frénicos. Relativamente a estas duas avaliações, os doentes hipercápnicos apresentaram valores inferiores aos dos normocápnicos.

A fim de avaliar a correlação entre a PaCO_2 e a função pulmonar, a *drive* ventilatória e a função dos músculos respiratórios efectuamos uma correlação linear de Pearson. Posteriormente, procedemos a uma análise de regressão múltipla que determinou que o grau de obstrução das vias aéreas (FEV_1), e a reserva de pressão potencialmente disponível para o acto inspiratório ($\text{P}_{0,1}/\text{P}_{\text{Imax}}$), eram os principais determinantes do nível da PaCO_2 em repouso.

Este estudo demonstrou que a *drive* central se encontrava aumentada nos doentes com D.P.O.C., encontrando-se bem preservada nos doentes hipercápnicos. Estes doentes, contudo, tinham uma reduzida capacidade do diafragma para gerar pressões subsequentes à estimulação magnética dos nervos frénicos, sugerindo que a mesma possa ser o mecanismo promotor da hipercápnia crónica.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (3): 191-263

was well preserved in hypercapnic patients. These patients had a decreased capacity of the diaphragm to generate pressures elicited by magnetic stimulation compared with normocapnic patients, suggesting that this could be the promoter factor leading to chronic hypercapnia.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (3): 191-263

RÉSUMÉ

Les malades atteints de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (B.P.C.O) peuvent développer hypercapnie à certain moment de son histoire naturelle. Les mécanismes conduisant à l'hypercapnie chronique sont encore, aujourd'hui, objet de discussion. Malgré la dépendance de la rétention de CO_2 de la gravité de l'obstruction des voies aériennes, il y a une grande variabilité entre la relation des valeurs de PaCO_2 et le Volume Expiratoire Forcé dans un second (FEV_1). Il y a d'autres facteurs, comme les altérations de ventilation-perfusion, les perturbations du commande ventilatoire, la faiblesse des muscles respiratoires, les altérations du mode respiratoire et aussi l'hyperinsufflation pulmonaire, qui sont décrits comme responsables pour l'hypercapnie chronique.

Le but du présent travail a été évaluer la contribution des muscles respiratoires pour la physiopathologie de l'hypercapnie chronique dans la B.P.C.O. stabilisé. De cette façon, on a étudié le

contrôle ventilatoire, le mode respiratoire, les échanges gazeux et la force des muscles respiratoires, dans 50 malades avec B.P.C.O. (27 normocapniques et 23 hypercapniques) et 17 sujets contrôles, sans pathologie cardio-respiratoire. Les résultats des malades normocapniques ont été comparés avec les des hypercapniques et aussi les résultats de ces deux groupes avec le groupe contrôle.

Les volumes pulmonaires ont été étudiés par pléthismographie. Le volume gazeux thoracique (TGV) a été utilisé comme la meilleure approximation de la capacité résiduelle fonctionnelle (FRC). L'obstruction des voies aériennes a été évaluée par la détermination des débits forcés et par la conductance spécifique (SG_{aw}). La détermination au repos, de la pression d'occlusion ($\text{P}_{0,1}$), de la ventilation minute ($\text{V}'\text{E}$) et aussi de la variation de ces variables après stimulation avec CO_2 ont compris l'étude du contrôle de la ventilation. Le mode respiratoire a été évalué par la détermination de la durée du temps inspiratoire (T_i), de la durée de cycle respiratoire total (T_{tot}), du volume courant (V_T), et du rapport volume de l'espace mort sur le

volume courant (V_D/V_T). Les échanges gazeux ont été évalués par la détermination du coefficient de transfert pour le monoxyde de carbone (T_L/V_A) et aussi par la gazométrie artérielle. Nous avons étudié aussi les muscles respiratoires avec des méthodes dépendants et non dépendants de l'effort. Les pressions maximales statiques au niveau de la bouche et la technique du sniff nasal avec la détermination des pressions au niveau nasal, esophagienne et gastrique ont été les méthodes dépendantes de l'effort. La stimulation magnétique cervicale a été l'unique technique non dépendant de l'effort.

Les malades hypercapniques ont présenté une obstruction et une hyperinsufflation plus accentuée quand on les compare avec le groupe des normocapniques. Ils ont aussi développé pressions respiratoires plus réduites que les normocapniques, soit pour les méthodes dépendantes de l'effort, comme pour la stimulation magnétique. Les deux groupes de malades respiratoires ont présenté une augmentation significative de la $P_{0,1}$, par rapport au groupe contrôle. Comme les pressions développées par les muscles respiratoires sont en dépendance du degré de l'hyperinsufflation, pour comparer normocapniques avec hypercapniques sans être influencé par différences dans les volumes, nous avons groupé les malades en deux sous-groupes avec une hyperinsufflation similaire. La comparaison entre ces deux sous-groupes a démontré qu'ils ne présentaient pas de différences

en ce qui concerne le contrôle de la ventilation et le mode respiratoire. Par contre, les malades hypercapniques avaient une réduction significative de la capacité de transfert du monoxyde de carbone et aussi des pressions génères pour la stimulation magnétique.

La corrélation linéaire de Pearson a été développée pour évaluer l'existence d'éventuelle corrélation entre la $PaCO_2$ et la fonction pulmonaire, le commande ventilatoire et la fonction des muscles respiratoires. Après la même, on s'est établi une régression multiple avec les variables qui présentaient une corrélation avec la $PaCO_2$. Ces résultats ont démontré que les principaux déterminants de la $PaCO_2$ étaient le niveau d'obstruction des voies aériennes (FEV_1) et aussi la réserve en pression éventuellement disponible pour l'inspiration ($P_{0,1}/PI_{max}$).

Comme conclusions principales on peut établir que le commande central de la ventilation était augmenté dans les malades avec B.P.C.O., étant aussi bien préservé dans les malades hypercapniques. Ces malades, par contre, avaient une réduction de la capacité du diaphragme pour produire pressions après la stimulation magnétique, en indiquant que la réduction de cette capacité peut être le mécanisme promoteur de l'hypercapnie chronique.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (3): 191-263

INTRODUÇÃO

1. Fisiopatologia da Hipercápnia na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

1.1. Revisão fisiopatológica

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (D.P.O.C.) é uma patologia caracterizada pela presença de obstrução do débito aéreo devido a combinações variadas de enfisema e bronquite crónica²⁴³. Esta obstrução do débito aéreo é progressiva, ao longo do tempo. A bronquite crónica distingue-se do enfisema porque é uma doença intrínseca das vias aéreas, enquanto que o enfisema se caracteriza pelo alargamento dos espaços aéreos distais aos

bronquíolos terminais, sendo acompanhada pela destruição das suas paredes. Num doente com D.P.O.C. estas duas entidades clínicas coexistem, podendo haver maior ou menor predomínio duma ou doutra²⁴³.

Os doentes com D.P.O.C. podem desenvolver hipercápnia crónica, em dado momento da sua história natural, correspondendo o aparecimento desta condição a uma fase de maior gravidade clínica^{11,33,252}, particularmente se se registar uma progressão acelerada da P_aCO_2 (superior a 5 mmHg) nos últimos meses³. A experiência clínica demonstra que para graus semelhantes de limitação dos débitos expiratórios, existe um leque muito alargado de valores da P_aCO_2 ^{127,128}, sendo os mecanismos responsáveis pelo aparecimento da hipercápnia, ainda hoje objecto de investigação e esclarecimento.

O aparecimento de hipercápnia num doente com D.P.O.C. estável corresponde à instalação da Insuficiência Respiratória Global (IRG) e denota *falência ventilatória*. Com efeito esta última situação define-se por um nível de P_aCO_2 superior a 45 mmHg e representa a incapacidade do sistema respiratório para manter uma ventilação alveolar adequada²²⁹, de modo a satisfazer as necessidades metabólicas do organismo. Esta definição enfatiza o papel da bomba ventilatória na manutenção das trocas gasosas.

Sob o ponto de vista conceptual o sistema respiratório pode considerar-se constituído por dois sub-sistemas com funções e topografias distintas: o pulmão ou aparelho de trocas gasosas e a bomba ou aparelho ventilatório (Fig. 1). Este tem como finalidade assegurar uma ventilação eficaz e é constituído pela parede torácica incluindo os músculos respiratórios, pelos controladores respiratórios no Sistema Nervoso Central (S.N.C.) e pelas vias que estabelecem a conexão entre os controladores centrais e os

músculos respiratórios (medula espinhal e nervos periféricos) (Fig. 2).

A falência do pulmão como órgão de trocas gasosas leva ao aparecimento de hipoxémia com normocápnia ou hipocápnia; por sua vez, a falência da bomba conduz a hipoventilação alveolar com hipercápnia, apesar da hipoxémia também coexistir (Fig. 1). O paradigma da falência ventilatória baseia-se num aumento da P_aCO_2 .

No mesmo doente podem coexistir ambos os tipos de falência respiratória (pulmão/bomba), como acontece nos doentes com D.P.O.C.

Dum ponto de vista integrativo podemos considerar a bomba ventilatória constituída por um controlador central (rede de neurónios no S.N.C. que regulam a respiração) que recebe informações periféricas de natureza química ou mecânica. Por sua vez este controlador está conectado a um motor (os músculos respiratórios), que funciona provocando a movimentação da caixa torácica. Assume-se que a car-

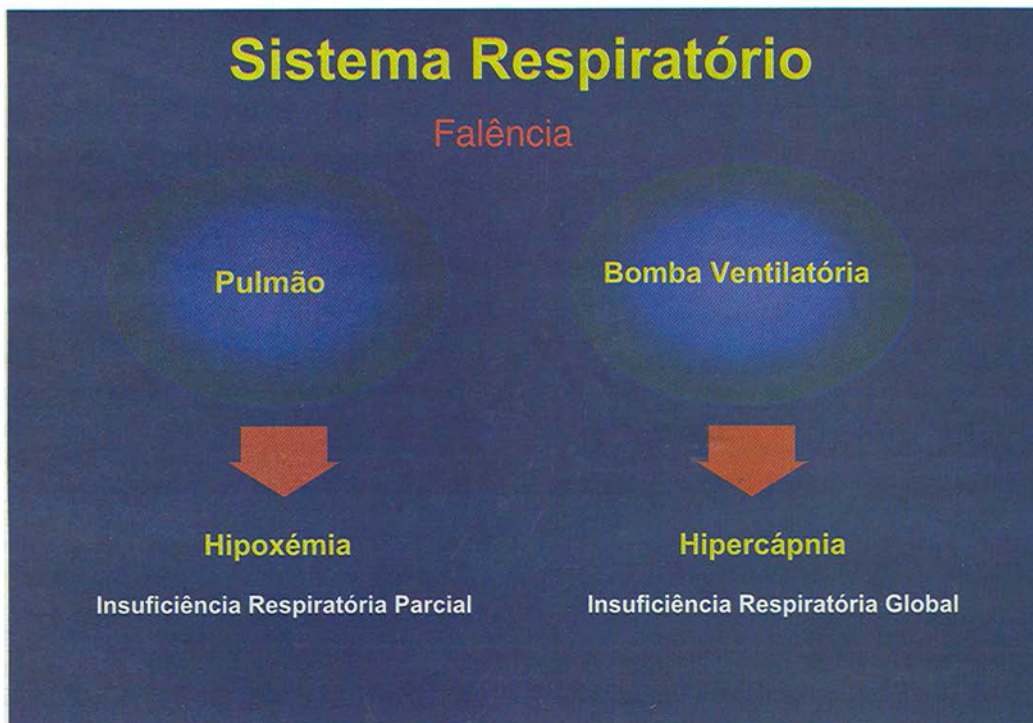


Fig. 1 – Consequências fisiopatológicas da falência do aparelho de trocas gasosas (pulmão) e do aparelho ventilatório (bomba ventilatória).

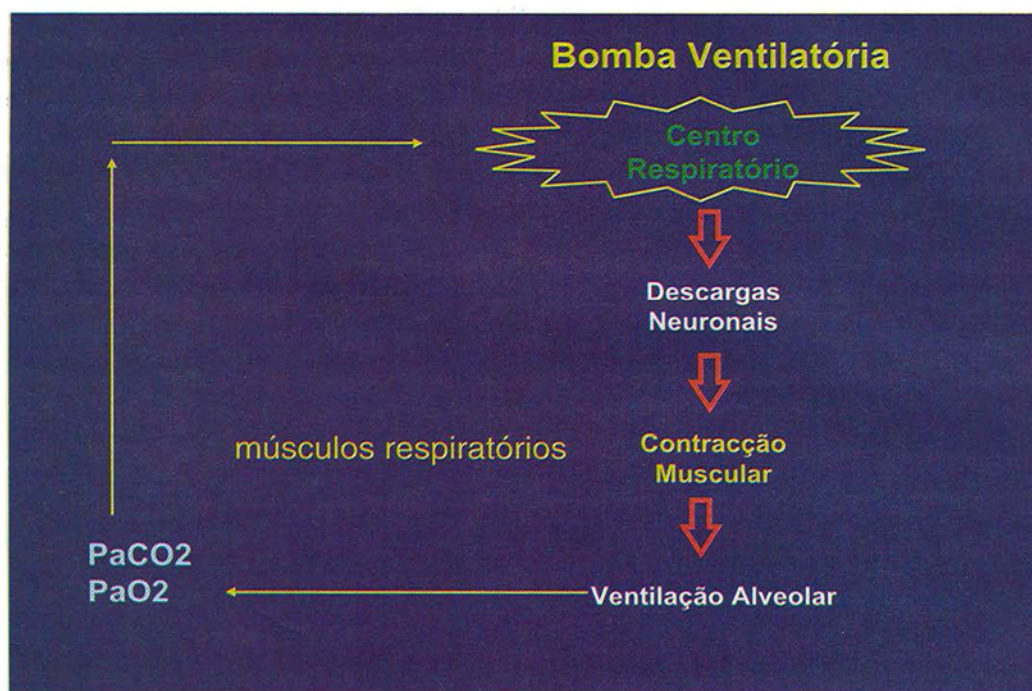


Fig. 2 – Localização dos músculos respiratórios na cadeia de eventos de funcionamento da Bomba Ventilatória.

ga contra a qual este motor tem de funcionar é proporcional à impedância do sistema respiratório relaxado e ao volume minuto necessário para a manutenção da normocápnia. De acordo com este modelo, a falência ventilatória pode ser atribuída ao mau funcionamento de cada um dos componentes da bomba ventilatória. Na maioria das vezes a falência é de natureza multifactorial e provocada por um desequilíbrio entre a capacidade dos músculos respiratórios e as necessidades que lhe são impostas, ou então secundária a diminuição do comando ou *drive* neuromuscular.

A fim de analisarmos os eventuais mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao aparecimento da hipercápnia torna-se, neste momento, pertinente analisarmos, com algum detalhe, a *equação respiratória*, que reflecte o funcionamento da bomba ventilatória.

Esta equação evidencia que o volume de dióxido de carbono eliminado por minuto (que é igual ao produzido, em condições estáveis) está dependente da

concentração de dióxido de carbono no gás alveolar e da ventilação alveolar ($V'A$):

$$\text{Produção de CO}_2 (V'CO_2) = \text{Ventilação Alveolar } (V'A) * \text{Concentração Alveolar CO}_2 \quad (1)$$

ou

$$\text{Concentração alveolar CO}_2 = \frac{\text{Produção CO}_2 (V'CO_2)}{\text{Ventilação alveolar } (V'A)} \quad (2)$$

Esta equação pode ser convertida facilmente para pressões, dado que estas governam as trocas gasosas de um gás obtendo-se a "*equação respiratória*", onde K é a constante que converte a medição da $V'CO_2$, das condições padronizadas, para condições à temperatura corporal:

$$P_A CO_2 = \frac{KV'CO_2}{V'A} \quad \text{EQUAÇÃO RESPIRATÓRIA} \quad (3)$$

A equação 3, demonstra-nos que a falência ventilatória hipercápnica, para um nível constante de produção de CO₂, resulta numa ventilação alveolar (V'A) inadequada.

Como a pressão a nível alveolar (P_ACO₂) iguala a pressão parcial no sangue arterial do dióxido de carbono (P_aCO₂) e como V'A = V'E - V'D onde V'E representa a ventilação minuto e V'D a ventilação do espaço morto, a equação 3 pode ser representada do seguinte modo:

$$P_aCO_2 = \frac{KV'CO_2}{V'E - V'D} = \frac{KV'CO_2}{V'E (1 - V'D/V'E)} = \frac{KV'CO_2}{V'E (1 - fR * VD/fR * VT)} \quad (4)$$

Por sua vez a equação 4, onde V_D representa o volume do espaço morto e V_T o volume corrente, denota que mantendo-se constante a V'CO₂, a ventilação alveolar diminui se: 1) aumentar a razão V_D/V_T (aumentando o V_D, ou diminuindo o V_T, ou ambos); 2) diminuir a V'E e 3) tanto aumentar a razão V_D/V_T como diminuir a V'E.

Como fR = 1/Ttot, multiplicando o denominador por Ti/Ti, obtemos a seguinte equação:

$$P_aCO_2 = \frac{KV'CO_2}{VT * fR (1 - fR * VD/fR * VT)} = \frac{KV'CO_2}{VT /Ti * Ti/Ttot (1 - VD/VT)} \quad (5)$$

Por último, a equação 5 demonstra que a P_aCO₂, para um dado nível de V'CO₂ e de V'D, aumenta se diminuir o ciclo *duty* (Ti/Ttot) ou o débito inspiratório médio (V_T/Ti). O ciclo *duty* e o tempo inspiratório são inteiramente controlados pelos controladores centrais da respiração. Por sua vez o débito inspiratório médio (V_T/Ti) está dependente não só dos controladores centrais da respiração, mas também da força de contração dos músculos respiratórios, assumindo que, para uma dada impedância respiratória, o débito inspiratório médio é proporcional à pressão que os músculos geram^{230,231}.

A vantagem de analisarmos a equação respiratória sob esta forma, reside no facto de chamar a nossa atenção, para que a P_aCO₂, tanto pode depender dos controladores centrais do padrão respiratório, como dos músculos respiratórios, que são os principais efectores do sistema controlador da ventilação (Fig. 2), como ainda de alterações da ventilação perfusão.

As tensões dos gases arteriais nos indivíduos normais permanecem notavelmente estáveis, apesar de amplas variações na ventilação, como por exemplo

as que ocorrem no exercício. A fim de entender a falência deste sistema, interessa analisar a operacionalidade do mesmo (Fig. 3), à qual se aplica a teoria do retrocontrolo negativo¹⁷. Neste modelo, a *variável controlada* é a P_aCO₂, o *sistema controlado* é o órgão de trocas gasosas e o *controlador* é todo um sistema que integra a bomba ventilatória, os centros respiratórios responsáveis pelo controlo automático localizados no tronco cerebral, neurónios corticais responsáveis pelo controlo voluntário e ain-

da um controlo segmentar sediado a vários níveis da medula espinhal¹⁷. Todo este sistema tem como objectivo manter uma P_aCO₂ estável, independentemente de flutuações na produção de CO₂ (V'CO₂), pelo que existe um valor padrão ou de referência (*set point*) a preservar, a nível do sistema nervoso central.

Como dissemos o controlador central é representado pelo conjunto de neurónios que constituem os centros respiratórios e que se localizam a nível do S.N.C. Estes neurónios, por sua vez, integram informações provenientes da periferia e de outras regiões do sistema nervoso^{17,265}. A informação de saída deste

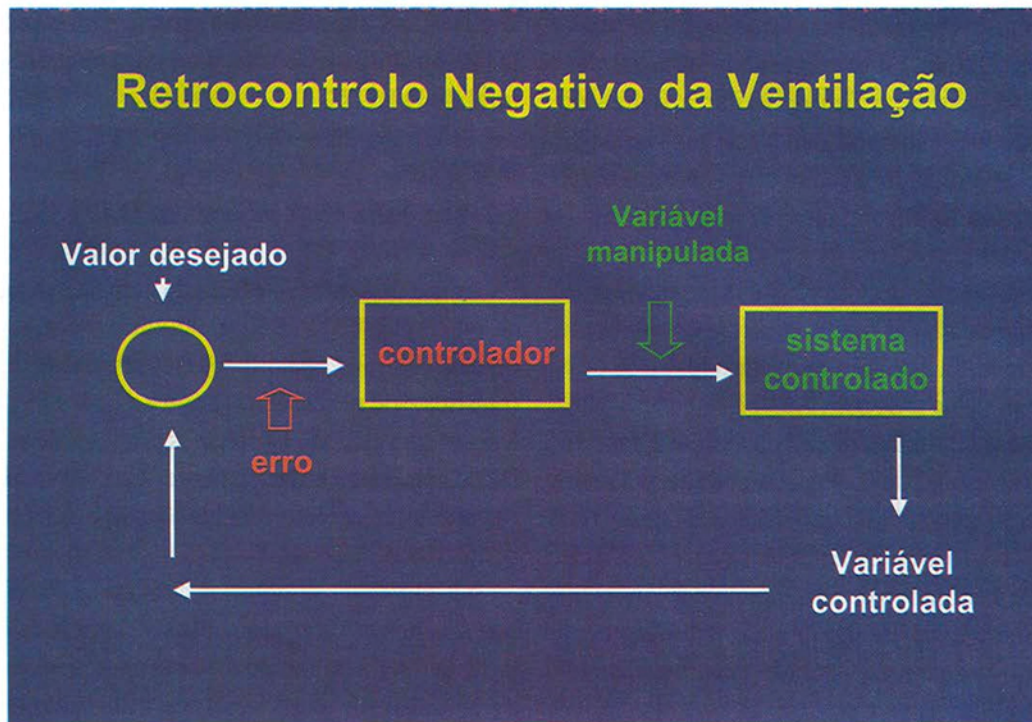


Fig. 3 – Mecanismo de retrocontrolo negativo do sistema de controlo da ventilação. (adaptado da referência 273).

gerador é modulada não só por estímulos de natureza mecânica, sensitiva e cortical, mas também pelo estado de oxigenação (PaO_2), pela concentração de CO_2 (P_aCO_2) e pelo grau de acidémia (pH). Uma vez gerada a informação de saída ou *output*, a mesma percorre o trajecto dos nervos condutores aos músculos respiratórios. Estes, ao serem estimulados pelos nervos respectivos, encurtam-se, provocando alterações na conformação da caixa torácica e do abdómen, de forma a gerar pressões intratorácicas. Estas modificações de pressão condicionam movimentação de volumes, que traduzem a entrada e saída de ar, de acordo com a direcção das modificações de pressão. A relação entre o comando central da respiração e a pressão inspiratória dele decorrente é referida como *coupling* ou cooperação neuromuscular. Esta cooperação habitualmente é equilibrada e ocorre com esforços mínimos³⁸.

O problema relativamente ao surgimento da hipercápnia crónica ao longo da história natural da

D.P.O.C., coloca-se questionando qual ou quais dos mecanismos de falência da bomba ventilatória, são responsáveis por aquele acontecimento. São os músculos respiratórios que entram numa situação de fadiga ou fraqueza, face a uma elevada carga resultante duma elevada resistência respiratória? Ou, pelo contrário, é o controlador central da respiração que modifica o padrão respiratório de modo a condicionar uma hipoventilação alveolar, sendo permissivo ao aparecimento da hipercápnia, a troco de evitar uma situação de fadiga dos músculos respiratórios?

Como vimos, na D.P.O.C. quando a carga sobre os músculos respiratórios é excessiva, há duas situações possíveis: ou os controladores centrais continuam a estimular os músculos até à exaustão, face ao aumento progressivo da carga, ou os protegem, mediante a redução da *drive* respiratória. Em ambos os casos, o resultado final é uma diminuição da ventilação alveolar, com o surgimento da falência ventilatória hipercápnica.

Assim, a falência ventilatória ou resulta da falência do próprio músculo, ou representa uma estratégia central adaptativa, a fim de evitar a fadiga do aparelho de contracção muscular. Neste caso reduz-se a ventilação alveolar, com o objectivo de minimizar o trabalho dos músculos respiratórios, a troco de alguma hipercápnia.

Não restam, portanto, dúvidas de que os músculos respiratórios são elementos, progressivamente afectados à medida que aumenta a gravidade da obstrução brônquica na D.P.O.C. Na verdade, a sua função é afectada, ou quando a sua capacidade está diminuída por situações de fraqueza ou fadiga, ou quando o comando neurológico que lhe é dirigido fica diminuído. Isto quer dizer que ocorre falência hipercápnica da bomba ventilatória quando, mantendo-se inalterada a *drive* ou comando neurológico, a razão entre a carga e a capacidade é demasiado elevada (Fig. 4).

Por todos estes motivos, parece-nos apropriado

analisarmos algumas das alterações que os músculos respiratórios vão sofrendo, durante a história natural da D.P.O.C.

1.2. Músculos respiratórios na D.P.O.C.

Como dissemos, o efeito da contracção dos músculos respiratórios está relacionado com a força de contracção (ou capacidade) e com a carga mecânica (elástica e de resistência), contra a qual estes músculos têm de trabalhar. Em termos práticos, relaciona-se, como referimos anteriormente, com a razão entre a carga e a capacidade, mantendo-se constante o comando central da ventilação.

Na D.P.O.C., ambos os factores são afectados adversamente, pois para além da carga mecânica estar aumentada (aumento da impedância respiratória), a capacidade de gerar força está diminuída, mesmo a nível do volume corrente^{27,52,220,247}. Esta última con-

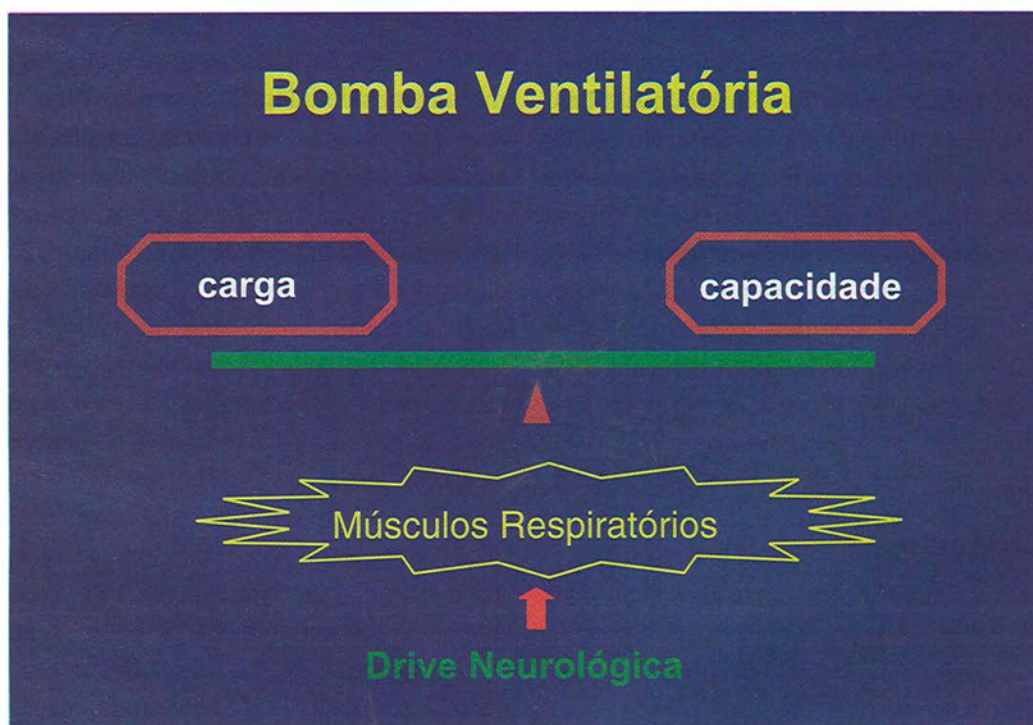


Fig. 4 – O funcionamento adequado da *bomba ventilatória* está dependente da carga sobre os músculos inspiratórios, da sua capacidade e do comando neurológico da ventilação.

dição resulta, muito provavelmente, da combinação não só dos efeitos da hiperinsuflação pulmonar, mas também dos efeitos da fraqueza muscular e ainda, possivelmente nalgumas circunstâncias, dos efeitos de fadiga muscular. Dada a importância, que estas alterações fisiopatológicas assumem na D.P.O.C., desenvolvê-las-emos, de seguida com algum detalhe.

A situação não é idêntica para os dois principais grupos de músculos respiratórios. Efectivamente na D.P.O.C., os músculos inspiratórios são os primeiros a serem afectados, na sequência das alterações da mecânica pulmonar. Assim os fenómenos de hiperinsuflação condicionam diminuição da força, exclusivamente nos músculos inspiratórios⁵³. Por outro lado, as situações de fraqueza muscular reduzem a força tanto dos músculos inspiratórios, como dos expiratórios⁵³. Atendendo a que as circunstâncias que levam a disfunção dos músculos respiratórios divergem consoante se trate dos músculos inspiratórios ou dos expiratórios, consideraremos cada um destes grupos numa forma individualizada.

1.2.1. Músculos inspiratórios

a) – Hiperinsuflação pulmonar

Existem dois tipos de hiperinsuflação pulmonar nos doentes com D.P.O.C.: a hiperinsuflação estática e a hiperinsuflação dinâmica. A primeira, também denominada de *hiperinsuflação passiva*, resulta da perda da força de retracção elástica do parênquima pulmonar, à medida que o enfisema se instala. A *hiperinsuflação dinâmica* decorre do facto duma obstrução grave do débito aéreo, provocar limitação dos débitos expiratórios, mesmo durante a respiração em repouso, a nível do volume corrente (carga de resistência), condicionando uma necessidade de prolongamento da expiração. Tem como consequência que, o final da expiração se dê a um volume pulmonar (Capacidade Residual Funcional) acima da verdadeira posição média respiratória.

A este fenómeno denomina-se hiperinsuflação dinâmica, porque os músculos inspiratórios começam a contrair-se, iniciando a próxima inspiração, antes que o débito expiratório cesse. A expiração termina antes que a caixa torácica atinja o seu equilíbrio elástico. Este é um mecanismo adicional ao que decorre da hiperinsuflação passiva e pode contribuir com um suplemento de cerca de 0,5 litros, para a elevação da posição média respiratória, em condições de repouso^{142,172}.

Apesar da hiperinsuflação pulmonar poder ter alguns efeitos benéficos como a melhoria das trocas gasosas, a diminuição da resistência das vias aéreas^{142,263} e a permissão dum nível mais elevado de ventilação naqueles doentes que utilizam os débitos expiratórios máximos na ventilação em repouso¹⁴², os seus efeitos globais a nível da função dos músculos respiratórios são lesivos. Estes efeitos, admite-se que estejam dependentes de quatro tipos de fenómenos:

- Primeiro, a hiperinsuflação existente na D.P.O.C. faz com que os músculos inspiratórios operem a níveis pulmonares mais elevados que levam ao encurtamento do diafragma, diminuindo a sua capacidade para gerar pressão, devido a factores relacionados com a sua relação comprimento-tensão. Isto deve-se a um encurtamento excessivo das suas fibras, afastando-o muito do comprimento óptimo (Lo) e portanto colocando-o numa relação comprimento-tensão desvantajosa. Com efeito, os estudos no modelo animal demonstraram que a hiperinsuflação produz um encurtamento do diafragma^{50,58,185,217}, alterando significativamente a sua função. A acção dos outros músculos inspiratórios como os intercostais paraesternais, os escalenos e o esternocleidomastoideu é menos afectada pela hiperinsuflação, uma vez que as alterações que esta provoca no seu comprimento são consideravelmente menores^{51,72,211}.
- Segundo, a hiperinsuflação altera a geometria do diafragma e da caixa torácica¹¹⁴. O diafragma achata-se, o que de acordo com a lei de Laplace, pelo facto de apresentar um raio de curvatura maior, o

torna menos eficaz na conversão de tensão em pressão^{168,249}. Na verdade, as fibras diafragmáticas ficam orientadas radialmente, em vez de no sentido axial. Esta distorção da caixa torácica, durante a respiração, aumenta a carga elástica sobre os músculos inspiratórios¹⁴². Por outro lado, a *zona de aposição*, onde a porção inferior da parede torácica se encontra exposta à pressão abdominal, é menor do que nos indivíduos normais, pelo que a zona exposta à pressão pleural se torna maior. Como consequência pode mesmo observar-se, o *sinal de Hoover* que corresponde à retracção inspiratória da porção inferior da caixa torácica¹¹⁰. Estes factores em conjunto, diminuem a capacidade do diafragma para expandir a caixa torácica, quer pelos seus efeitos insercionais, quer pelos efeitos aposicionais^{118,143,157} (Fig. 5).

Estas alterações levam a que os doentes com

D.P.O.C. apresentem um maior recrutamento dos outros músculos da parede torácica e também dos músculos inspiratórios acessórios. Este padrão, torna-se, inevitavelmente, mais acentuado à medida que a ventilação aumenta, como por exemplo, no exercício. A consequência é, por vezes, o aparecimento de movimento paradoxal da caixa torácica, caracterizado pela depressão, para dentro do abdómen, durante a inspiração, traduzindo um aumento da carga sobre os músculos inspiratórios, que leva ao recrutamento de outros músculos acessórios⁹¹.

- Terceiro, a hiperinsuflação altera a interacção mecânica entre os vários músculos inspiratórios^{143,269}. De acordo com Macklem *et al.*, de arranjos em paralelo passa-se para arranjos em série¹⁴³, alterando a resposta em termos de força, e a capacidade de deslocação da musculatura inspiratória como um

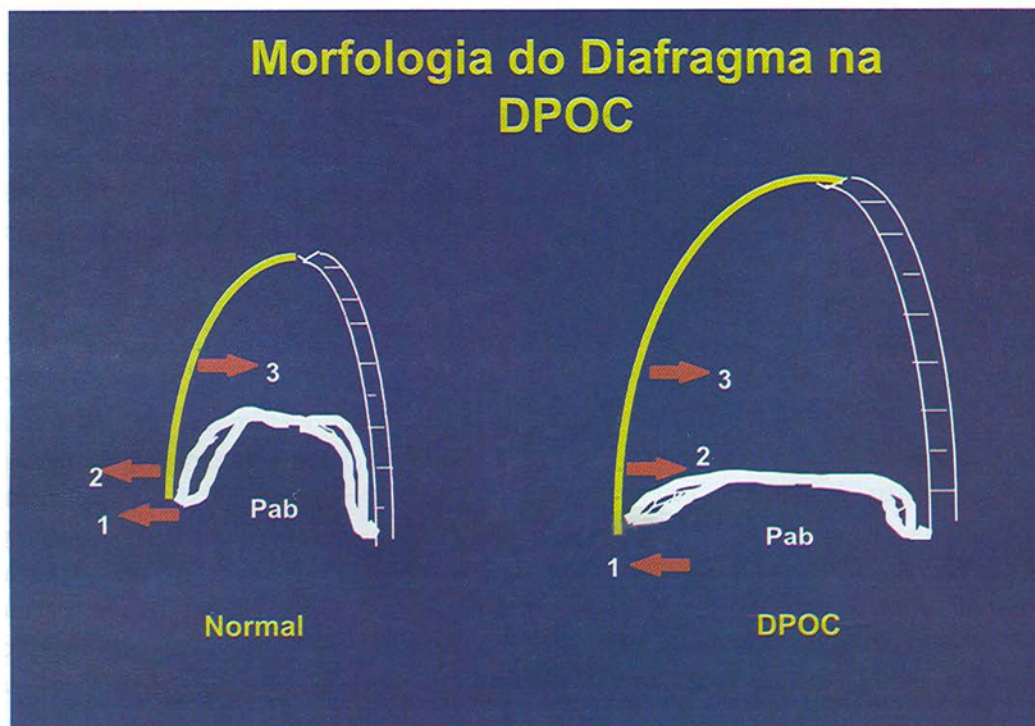


Fig. 5 – Redução da zona de aposição do diafragma, na D.P.O.C.
 1 - acção do aumento da pressão intra-abdominal (Pab), através da área de aposição.
 2 - acção da contracção das fibras costais diafragmáticas.
 3 - efeito da pressão negativa intratorácica. Na D.P.O.C., pelos efeitos das forças 2 e 3 pode ocorrer retracção dos espaços intercostais, o que corresponde ao *sinal de Hoover*.

todo. Apesar destas alterações ocorrerem com grande probabilidade sob o ponto de vista conceptual, na prática o seu impacte real tem-se mostrado de difícil quantificação.

- Por último, como também já referido, a hiperinsuflação, eleva a posição média respiratória em repouso, acima do volume de relaxamento da parede torácica. Devido à hiperinsuflação dinâmica a expiração termina antes que a caixa torácica atinja o seu equilíbrio elástico, o que representa uma carga (elástica), adicional para os músculos inspiratórios. Assim, estes músculos têm de ultrapassar, muitas vezes, uma pressão positiva (Pressão Positiva no final da Expiração intrínseca – PEEP intrínseca) adicional, dentro das vias aéreas, antes que a inspiração verdadeiramente comece. A PEEP intrínseca foi primeiro identificada em doentes ventilados, onde é facilmente detectável, como uma pressão positiva quando se oclui a via aérea no final da expiração, no entanto, ocorre também como consequência da hiperinsuflação dinâmica em doentes estáveis, com D.P.O.C. grave^{20,45,102}. Hoje, porém, sabe-se que parte desta PEEP intrínseca pode ser devida a recrutamento dos músculos expiratórios abdominais^{187,188}. Sempre que presente, a PEEP intrínseca actua como uma carga sobre os músculos inspiratórios, podendo aumentar consideravelmente o trabalho respiratório.

As alterações nos músculos inspiratórios decorrentes da hiperinsuflação, quando são crónicas, podem levar a fenómenos de adaptação. Este facto foi claramente demonstrado em hamsters^{73,74,93,192}, onde se verificou que nas fibras musculares de diafragma, colocadas por longos períodos em comprimentos inferiores ao óptimo, se produzia uma adaptação no seu comprimento, mediante perda de sarcómeros (em série), sendo assim restaurado o comprimento operacional. Desta forma o músculo operava a partir dum comprimento menor, mas com o mesmo grau de sobreposição de filamentos, ou seja produzindo a mesma tensão a partir de um comprimento menor. Há, no entanto, alguns comentários que têm de ser feitos em relação a estes dados experimentais.

Apesar da adaptação dos sarcómeros apontar para uma melhoria na função dos músculos inspiratórios, não é previsível que seja restituída por completo a capacidade para gerar força. Isto porque esta adaptação corresponde a alterações no comprimento dos músculos inspiratórios, mas não condiciona alterações geométricas, ou alterações na interacção entre os diversos músculos inspiratórios. Por outro lado, já foi confirmado experimentalmente que este fenómeno adaptativo é incompleto¹⁹².

Acrescente-se ainda que, apesar da adaptabilidade dos sarcómeros melhorar a capacidade geradora de pressão dos músculos inspiratórios, é importante notar que por outro lado, reduz a capacidade do diafragma para gerar alterações de comprimento e consequentemente alterações de volume, uma vez que esta adaptação reduz o número de sarcómeros em série²²⁴.

Finalmente, tem sido questionada a existência destes fenómenos adaptativos nos doentes com D.P.O.C.¹². No entanto, suportando o fenómeno da adaptação dos sarcómeros Similowski *et al*²⁴⁷ demonstraram que apesar das pressões transdiafragmáticas subsequentes a estimulação eléctrica a nível da FRC, serem reduzidas nos doentes com D.P.O.C., comparativamente com indivíduos normais, na realidade a questão invertia-se quando se normalizavam os valores das pressões, para os volumes em que eram geradas. Efectivamente, quando se procedia à correcção ou normalização dessas pressões, verificava-se até mesmo uma capacidade aumentada para gerar força. A fim de justificar os seus resultados Similowski *et al.* apontaram para eventuais fenómenos de natureza adaptativa (idênticos aos detectados em animais), a nível do diafragma dos doentes hiperinsuflados²⁴⁷. Em consonância com estes raciocínios, um estudo muito recente demonstrou que, nos doentes com D.P.O.C. grave, se verificavam alterações subcelulares, caracterizadas por encurtamento dos sarcómeros e aumento da concentração das mitocôndrias¹⁹⁴. stas alterações parecem pois, ser o suporte para fenómenos de remodelação muscular, justificativos do melhor comportamento funcional dos músculos respiratórios, nestes doentes.

Importa, no entanto, esclarecer que os estudos histológicos se têm revelado controversos quanto a se o diafragma sofre hipertrofia^{114,237}, atrofia^{254,256}, ou nenhuma das condições^{12,194}, na sequência das alterações da mecânica ventilatória dos doentes com D.P.O.C.

b) - Fraqueza/fadiga muscular

Para além da hiperinsuflação pulmonar, a capacidade dos músculos respiratórios pode estar diminuída por dois outros tipos de acontecimentos: a fraqueza e a fadiga muscular.

As definições de fadiga e fraqueza dos músculos respiratórios foram recentemente revistas numa reunião organizada pelo *National Institute of Health*, que definiu *fraqueza muscular* como diminuição da capacidade do músculo respiratório para gerar força, e *fadiga muscular* como perda da capacidade para desenvolver força e/ou velocidade, conseqüente a uma actividade em carga, sendo esta última situação reversível com o repouso¹⁸⁶.

Como os músculos expiratórios não se encontram em situação de desvantagem mecânica, na presença de hiperinsuflação, Rochester e Braun argumentaram que à semelhança do que acontece com os músculos esqueléticos periféricos, a detecção de diminuição das pressões máximas expiratórias poderia ser encarada como um indicador da existência de fraqueza muscular generalizada²²⁰.

No momento actual, há dúvidas quanto a se existe fraqueza dos músculos respiratórios nos doentes com D.P.O.C., na ausência de alterações nutricionais^{35,174,184,247}. Na verdade, apenas parece haver evidência científica de que em grande número de doentes o consumo de corticosteróides condiciona fraqueza muscular generalizada^{49,54,56}. Decramer chegou mesmo a descrever uma miopatia reversível e induzida pelo consumo de corticosteróides⁵⁷.

Relativamente à fadiga muscular, hoje em dia é uma realidade assente que os músculos respiratórios podem desenvolver fadiga, visto que a mesma já foi demonstrada em voluntários normais e também em

animais^{6,179,258}. A sua ocorrência, porém, é menos clara nos doentes. No entanto, à semelhança do que ocorre na normalidade, é previsível que também ocorra nessas circunstâncias. Este tipo de incerteza assenta não só na ausência de testes diagnósticos satisfatórios, que possam ser facilmente aplicáveis no contexto clínico, mas também na ausência de consenso relativamente à própria definição de fadiga¹⁸⁶.

1.2.2. Músculos expiratórios

Conforme mencionado, apesar de na D.P.O.C. a obstrução das vias aéreas intrapulmonares ser predominantemente expiratória, a carga, recai essencialmente sobre os músculos inspiratórios, uma vez que a inspiração é a fase eminentemente activa do ciclo respiratório. Contudo, a carga não recai exclusivamente sobre estes músculos. Na realidade, os músculos expiratórios também são afectados, e dentre destes destacam-se os abdominais, que são os principais intervenientes.

Os primeiros estudos de electromiografia com eléctrodos de superfície, não demonstraram actividade dos músculos superficiais da parede abdominal, durante a respiração em repouso³⁶, parecendo sugerir ausência de actividade dos abdominais, durante a respiração. No entanto, mais recentemente Ninane *et al.*¹⁸⁸ utilizando eléctrodos de agulha inseridos em diferentes camadas dos músculos abdominais, demonstraram que, nalguns doentes com D.P.O.C., existia actividade expiratória fásica em repouso, a nível do transversal abdominal, que é o músculo mais profundo da parede abdominal. Isto passava-se sobretudo naqueles doentes que apresentavam graus mais acentuados de obstrução das vias aéreas.

O significado desta actividade dos músculos abdominais é, ainda hoje, precariamente compreendido. De facto, se existir limitação de débito, a contracção da musculatura abdominal não contribui para o débito expiratório e, por sua vez o seu relaxamento também não contribui para o débito

inspiratório. Isto significa que os músculos expiratórios não parecem tomar parte no trabalho respiratório, sendo este exclusivamente assegurado pelos músculos inspiratórios⁵³, ficando assim por esclarecer o objectivo desta contracção dos músculos expiratórios.

Uma possível justificação para este recrutamento dos músculos abdominais, poderá ser uma tentativa de optimização do comprimento do diafragma e da sua geometria⁵³. Nestas circunstâncias, se os músculos expiratórios estiverem afectados por fraqueza muscular generalizada, os músculos inspiratórios, como consequência daquela possível acção, serão afectados duplamente.

1.3. Evolução do estado da arte da fisiopatologia da hipercápnia na D.P.O.C.

A patogénese da hipercápnia em doentes com obstrução crónica do débito aéreo, está envolta num conjunto de incertezas relativamente às quais não existem soluções universalmente aceites. Não parecem restar dúvidas de que a hipercápnia ocorre como consequência duma eliminação ineficaz do dióxido de carbono produzido pelo organismo²⁷⁰. O problema coloca-se quando nos questionamos quanto aos mecanismos subjacentes. Estes poderão ser, quer alterações das trocas gasosas, quer alterações no sistema mecânico²⁷⁰. Contudo a ventilação de espaço morto, as alterações da ventilação perfusão e a disfunção dos músculos respiratórios (fadiga/fraqueza), também poderão contribuir para a instalação da insuficiência respiratória global^{25,142,227}.

De seguida procederemos a uma revisão do estado da arte, visando mostrar como, ao longo dos anos, têm evoluído os mecanismos justificativos da instalação da falência ventilatória.

1.3.1. Teoria dos lutadores / não lutadores

O senso clínico levou à descrição de dois tipos de D.P.O.C.: os “blue bloater” e os “pink puffer”^{65,75,80}.

Esta distinção baseou-se na observação de que alguns doentes, os “blue bloater”, se tornavam hipoxémicos e hipercápnicos com uma história de falência crónica (hipoxémia-hipercápnia) ao longo dos anos, enquanto que outro grupo, os “pink puffer”, igualmente dispneico e obstrutivo, conservava a homeostasia e conseguia manter os valores dos gases no sangue próximo da normalidade, durante a maior parte da sua vida, surgindo a insuficiência respiratória global, apenas na parte final da sua história natural.

Por volta da década de 50 os fisiologistas, a fim de justificar estes dois tipos evolutivos, admitiram a existência de diferenças na quimiossensibilidade dos centros respiratórios entre estes dois grupos de doentes, postulando-se uma falência de natureza neurológica nos “blue bloater”. Robin e O’Neil²¹⁸ atribuíram a designação de “lutadores” aos “pink puffer” e “não lutadores” aos “blue bloater”, tendo como substrato uma diminuição da sensibilidade do centro respiratório, neste último grupo de doentes. Os “não lutadores” eram também denominados de preguiçosos, dado que se neles se forçasse a hiperventilação voluntária, se obteria uma redução na P_aCO_2 . Posteriormente surgiram alguns estudos que suportaram de alguma forma esta teoria^{7,140}.

Efectivamente, no início da década de 70 assistiu-se a uma fixação do interesse científico, no controlo neurológico da respiração. Cedo se concluiu que a ventilação minuto ($V'E$) era um fraco parâmetro de avaliação da actividade neuromuscular proveniente dos centros respiratórios, dado que era fortemente afectada por alterações da mecânica ventilatória. Assim uma $V'E$ diminuída tanto poderia ser secundária a uma redução da *drive* respiratória, como a uma limitação do débito aéreo.

Whitelaw *et al.*²⁷² demonstraram que a pressão de oclusão a nível da boca nos primeiros 100 ms ($P_{0,1}$), permitia distinguir a *drive* neuromuscular da impedância pulmonar, sendo o melhor parâmetro de avaliação do *output* dos centros respiratórios. Com esse pressuposto, Altose *et al.*⁷ referiram a existência de diminuição da sensibilidade do centro respiratório ao CO_2 nos doentes com D.P.O.C. e hipercápnia,

uma vez que as variações da P_{O_2} com o CO_2 , apenas se encontravam diminuídas nos doentes hipercápnicos. Posteriormente, foi também demonstrada uma diminuição da resposta à estimulação com CO_2 , em familiares de doentes hipercápnicos¹⁷⁸, o que permitiu colocar a hipótese da existência duma diminuição da quimiossensibilidade dos centros respiratórios, prévia à instalação da doença respiratória¹³⁷, naqueles doentes que desenvolviam posteriormente hipercápnia crónica.

Com base nesta evidência indirecta, avançou-se para a teoria da diminuição da *drive* central que relacionava uma menor quimiossensibilidade dos centros respiratórios, com o substrato para a génese da hipercápnia, nos doentes com D.P.O.C.^{20,137}. Os dados de um estudo de Lourenço e Miranda foram interpretados como suportando esta hipótese. Com efeito estes autores utilizando a actividade eléctrica do diafragma como índice de avaliação da *drive* central verificaram que, durante a inalação de CO_2 , a actividade electromiográfica do diafragma não aumentava tanto nos doentes com DPOC e hipercápnia, como nos normocápnicos ou nos normais¹⁴⁰. Apesar destes resultados terem sido interpretados como depressão do centro respiratório, hoje não pode ser colocada de lado a hipótese de que os doentes hipercápnicos estivessem no limite da sua máxima activação diafragmática, pelo facto de apresentarem maior limitação mecânica. Efectivamente, estudos posteriores, viriam a colocar em causa esta teoria da depressão respiratória.

1.3.2. Teoria do padrão respiratório

Com o mesmo pressuposto de que a pressão de oclusão a nível da boca, após o início da inspiração (P_{O_2}) reflectia o componente neuromuscular das descargas neuronais provenientes do controlador respiratório central, tanto em indivíduos normais como em doentes com patologia respiratória, Sorli *et al.*²⁵¹ testaram a hipótese dos “lutadores” *versus* “não lutadores” medindo a P_{O_2} num grupo de doentes com D.P.O.C. clinicamente estável, comparando

normocápnicos com hipercápnicos e com um grupo controlo de indivíduos normais. Verificaram que os valores da P_{O_2} eram significativamente elevados em ambos os grupos, relativamente ao grupo controlo, não diferindo, no entanto, entre si. Estes resultados vieram inviabilizar a teoria dos “lutadores” *versus* “não lutadores”, demonstrando que ambos os grupos de doentes eram lutadores.

Com base nos seus resultados, que apontavam para uma elevada relação V_D/V_T , nos doentes hipercápnicos, resultante dum padrão respiratório rápido e superficial, Sorli *et al.* especularam que esta situação poderia ser provocada por reflexos irritantes decorrentes da bronquite crónica. Nestas circunstâncias, a hipercápnia surgiria como consequência desta alteração no padrão respiratório²⁵¹. Até ao momento actual as conclusões de Sorli, não sofreram contestação.

1.3.3. Teoria da fadiga eminente

Qualquer músculo esquelético é susceptível de desenvolver fadiga, que é um estado que se caracteriza por diminuição da força contráctil subsequente a uma actividade em carga, para um dado grau de estímulo neurológico^{6,179}. Por exemplo, quando alguém carrega um objecto pesado, a dado momento atinge um estadio a partir do qual não aguenta mais o objecto, no entanto, após um período de repouso, pode de novo transportar o objecto. Em condições fisiológicas os músculos respiratórios, ao contrário dos outros músculos esqueléticos, nunca têm oportunidade de repousar. Por este motivo durante muito tempo admitiu-se que eram imunes à fadiga.

No final da década de 70 Roussos e Macklem²³² desenvolveram o conceito de que os músculos respiratórios, tal como os outros músculos esqueléticos, podiam desenvolver fadiga⁹⁸. Aplicando o conceito de fadiga à D.P.O.C., parecia lógico admitir que a fadiga, correspondendo a falência dos músculos respiratórios, condicionaria hipercápnia^{25,98}

Estudos subsequentes, de âmbito clínico, acerca da importância da fadiga nos músculos inspiratórios, demonstraram que a situação de fadiga era extrema-

mente rara, ou quase inexistente^{224,221}. Na verdade, a fadiga parecia ocorrer apenas, em circunstâncias excepcionais como no choque cardiogénico¹⁶, ou no choque séptico¹¹² ou ainda no contexto dos cuidados intensivos⁴³. Até ao momento actual não foi possível demonstrar fadiga no doente hipercápnico crónico estabilizado.

Num estudo recente em doentes com D.P.O.C., Begin e Grassino²⁰ demonstraram diminuição das pressões máximas respiratórias nos doentes hipercápnicos, havendo uma correlação positiva entre a P_aCO_2 e a resistência pulmonar total. Estes dados apontavam, segundo estes autores, para uma elevada carga inspiratória, particularmente quando fossem exigidos esforços próximos do limiar de fadiga²⁵. Nestas circunstâncias, a hipoventilação alveolar crónica seria provavelmente o resultado da estratégia ventilatória adoptada para evitar a fadiga ou fraqueza dos músculos respiratórios, decorrente das elevadas cargas inspiratórias. Quando a situação se aproximava da insustentabilidade, ocorreria um reflexo de retrocontrolo negativo de proveniência muscular, mediante o qual era suprimida qualquer actividade neuromuscular suplementar, com um conseqüente padrão respiratório caracterizado por uma elevada relação V_D/V_T que conduziria à hipercápnia. Assim sendo, a hipercápnia crónica seria um indicador, não de fadiga instalada, mas sim de fadiga eminente.

Apesar de convincente, esta hipótese permanece por provar, pois nesse estudo, não foi efectuada nenhuma medição do comando ou *drive* respiratória central. Contudo há evidência num estudo recente de que a frequência de descarga dos motoneurónios dos músculos inspiratórios é muito elevada, tanto em normocápnicos como em hipercápnicos⁴⁷.

Das diversas teorias apresentadas para a fisiopatologia da hipercápnia na D.P.O.C. estabilizada, conforme verificámos, ainda hoje não existe uma, que a justifique plenamente. Por este motivo ainda persistem dúvidas quanto à melhor abordagem terapêutica destes doentes na fase avançada da sua história natural. Efectivamente apesar de se reconhecer

que a disfunção diafragmática é uma das determinantes da incapacidade respiratória dos doentes com D.P.O.C., na verdade há controvérsia quanto ao benefício das intervenções terapêuticas, sejam elas vocacionadas para o fortalecimento diafragmático ou para o seu repouso²⁴⁰.

Uma possível explicação para a ausência de concordância entre as diversas investigações, é o facto de algumas delas se debruçarem apenas sobre fenómenos terminais, para os quais os músculos respiratórios contribuem apenas parcialmente e por outro lado, nenhum delas avaliar simultaneamente, todos os factores eventualmente relacionados com a hipercápnia.

2. Hipóteses de Trabalho e Objectivos

Dado o posicionamento do estado da arte, relativamente à etiologia da hipercápnia crónica na D.P.O.C. estabilizada e não restando dúvidas de que os músculos respiratórios são elementos que vão estando progressivamente sujeitos a cargas crescentes ao longo da história natural da doença, admitimos que a diminuição progressiva da capacidade dos músculos inspiratórios seria o principal substrato para o aparecimento da hipercápnia crónica nestes doentes.

Colocámos, no entanto, subsequentemente um conjunto de perguntas que ainda carecem de resposta:

- Relativamente aos doentes hipercápnicos existe efectivamente, alguma diferença quanto à capacidade dos músculos respiratórios para gerar pressões, comparativamente com os doentes normocápnicos?
- Se a resposta à questão anterior fôr afirmativa, essa diferença interessa apenas os músculos inspiratórios ou também os expiratórios?
- No caso dos músculos inspiratórios, essa diferença decorre, apenas de diferentes graus de hiperinsuflação, ou depende também de outros factores?
- Para responder às questões anteriores são suficientes métodos não invasivos de avaliação dos múscu-