

FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

NABIL MITRE *, NELSON KASINSKI **, HELIO ROMALDINI ***

Um grande número de entidades pode levar a alterações do leito vascular pulmonar ¹. A extensão e o grau dessas alterações são capazes de induzir a um evento final que é a hipertensão pulmonar ². Essa, representa, portanto, a expressão hemodinâmica de várias doenças primariamente pulmonares ou cardíacas, ou faz parte de doenças sistêmicas como, por exemplo, o lupus eritematoso e a esclerodermia.

A hipertensão pulmonar tem sido classificada de diversas maneiras. A de Gregoratos e col. ³ parece ser muito útil, por abranger aspectos fisiopatológicos e clínicos. Segundo esses autores, a hipertensão pulmonar pode ser considerada, de acordo com sua origem em pré ou pós-capilar. Entre as causas de origem pré capilar destacam-se: o embolismo pulmonar, a arterite pulmonar, a doença de altitudes elevadas, as comunicações intracardíacas, as fístulas artériovenosas e as doenças do parênquima pulmonar. Como causas de origem pós-capilar podem citar-se a insuficiência ventricular esquerda, as patologias que comprometem a valva mitral, tumores ou trombos em átrio esquerdo e a obstrução de veias pulmonares.

Das patologias que comprometem o parênquima dos pulmões, destaca-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que muitas vezes pode levar ao “cor pulmonale” ⁴.

Desde os estudos de Cournand e col. ⁵, diversos autores têm procurado demonstrar quais fatores seriam responsáveis pela gênese da hipertensão pulmonar na DPOC. Cinco variáveis hemodinâmicas, pelo menos, têm sido implicadas ²⁻⁶: resistência vascular pulmonar, débito cardíaco, volume sanguíneo pulmonar, viscosidade sanguínea, e pressão venosa pulmonar.

RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR

A elevação da resistência vascular pulmonar na DPOC é achado freqüente na literatura ⁷. Em um circuito vascular,

a resistência expressa a dificuldade oferecida à passagem do fluxo sanguíneo através do mesmo. Seu cálculo pode ser feito a partir de uma fórmula bastante simples: $R = \Delta P / f$, onde R é a resistência que se opõe ao fluxo, ΔP é a diferença de pressão entre um ponto do circuito e um ponto mais distal, na direção do fluxo, e f representa o fluxo, ou seja, o volume na unidade de tempo. A rigor, essa equação se aplica a um sistema de tubos rígidos nos quais as variações de pressão e de fluxo são uniformes e o líquido que passa através deles é homogêneo. Nos seres vivos, no entanto, as condições são diferentes, isto é, as variações de pressão e de fluxo não são uniformes, o líquido (sangue) não é homogêneo e não passa por tubos rígidos. Apesar disso, em biologia essa extrapolação é aceita e útil na interpretação dos estudos de fisiologia e fisiopatologia cardiovasculares ⁸.

O conceito de hipertensão pulmonar está ligado ao de resistência vascular pulmonar, à semelhança da resistência oferecida à passagem de corrente, através de um circuito elétrico, submetido a diferença de potencial. A resistência vascular pode ser considerada o equivalente mecânico da lei de Ohm ⁸.

O aumento da resistência vascular é considerado o principal responsável pela hipertensão pulmonar na DPOC ^{4,7,8}. Mitre ⁹ constatou, em um grupo de pacientes com DPOC, correlação altamente significativa entre a pressão média da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar. Esse coeficiente permitiu admitir, com alto nível de probabilidade, que a hipertensão foi secundária ao aumento da resistência vascular pulmonar.

O aumento da resistência vascular pulmonar pode, por sua vez, ser secundário a diversos fatores. Dentre esses destacam-se: hipóxia, hipercapnia, acidose, aumento da resistência das vias aéreas pulmonares e alterações anatômicas do parênquima pulmonar ⁶.

Disciplina de Cardiologia e Pneumologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM).

* Doutor em Medicina - Disciplina de Cardiologia da EPM.

** Professor Adjunto - Disciplina de Cardiologia da EPM.

*** Professor Adjunto - Disciplina de Pneumologia da EPM.

Hipóxia

A ação vasoconstritora da hipóxia sobre o leito vascular pulmonar é amplamente aceita e foi confirmada pela totalidade dos autores.

Entre os primeiros trabalhos que demonstraram a ação da hipóxia sobre a circulação pulmonar destaca-se o de Von Euler e Liljestrand¹⁰, com a observação de que a hipóxia aguda em gatos induzia à hipertensão pulmonar.

Motley e col.¹¹ verificaram que a inalação de misturas gasosas pobres em oxigênio causava aumento da pressão na artéria pulmonar, em seres humanos normais.

Cournand¹², em revisão da literatura, em 1950, salientou o papel da hipóxia na hipertensão pulmonar, observada no portador de enfisema. Nesse mesmo ano, Bordem e col.¹³, estudando 24 pacientes com enfisema pulmonar crônico, mostraram correlação significativa entre o grau de hipertensão pulmonar e a insaturação de oxigênio no sangue arterial.

Analisando 16 pacientes com enfisema, Ratto¹⁴, concluiu que a hipóxia contribui, por sua ação vasoconstritora, para o aumento da resistência vascular. Harris e col.¹⁵, confirmaram esses achados e demonstraram que ocorre aumento significativo da pressão e da resistência vascular pulmonar, na vigência de hipóxia. Observaram, ainda, aumento do débito cardíaco, porém em proporção bem menor do que o acréscimo da pressão, fazendo supor que a hipertensão se devia essencialmente ao aumento da resistência vascular pulmonar.

Em revisão sobre complicações cardiovasculares na bronquite crônica e no enfisema, Bishop⁷ salientou que a hipóxia é o achado mais freqüente nos pacientes com DPOC.

Mitre⁹, estudando 13 pacientes portadores de DPOC sem infecção pulmonar, verificou que os níveis da resistência vascular pulmonar apresentavam relação inversa com os da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e no ar alveolar.

Fishman¹⁶ admitiu que a hipóxia alveolar seja mais importante do que a arterial na determinação das alterações hemodinâmicas observadas na circulação pulmonar.

Independentemente de sua etiologia, a hipóxia crônica leva a alterações funcionais e estruturais semelhantes, nas artérias e arteríolas pulmonares¹⁷. A alteração funcional limita-se à vasoconstrição, enquanto que a estrutural consiste em muscularização das arteríolas pulmonares, ausência de hipertrofia da camada média das artérias musculares e desenvolvimento de musculatura longitudinal na camada íntima de artérias e arteríolas⁷.

Existe, portanto, uniformidade conceitual sobre o papel da hipóxia na circulação pulmonar atuando como vasoconstritor, tanto em situações agudas quanto nos processos crônicos, como na DPOC.

Hipercapnia

A ação da hipercapnia sobre a musculatura lisa dos vasos pulmonares é, diversamente da hipóxia, menos evidente. Vários trabalhos indicam que a resposta vasoconstritora à hipercapnia é menos intensa do que a induzida por graus comparáveis de hipóxia⁸. Harris e Heath⁸ salientaram, com base em dados da literatura, que o aumento da pressão parcial de CO no ar alveolar, em indivíduos normais, produz efeitos não mensuráveis pelos métodos disponíveis.

Vale lembrar que a ação vasoconstritora do CO sobre a circulação pulmonar do indivíduo normal ou do portador de DPOC é de difícil demonstração, uma vez que leva a alterações de variáveis importantes, entre as quais a ventilação pulmonar e o débito cardíaco, que interferem de maneira significativa na avaliação isolada do seu efeito vasoconstritor^{8,18}.

Acidose

Os efeitos da acidose sobre a circulação pulmonar são de difícil demonstração na prática. Fishman e col.¹⁹ não conseguiram documentar elevação da pressão arterial pulmonar em indivíduos normais, nos quais provocaram variações do pH, através da inalação de misturas gasosas com concentrações elevadas de dióxido de carbono. Entretanto, esses autores observaram elevação da pressão arterial pulmonar, em pacientes portadores de DPOC, após administração da mesma mistura gasosa. Atribuíram, porém, essa alteração ao aumento do débito cardíaco e não à vasoconstrição pulmonar.

Bergofsky e col.²⁰, administrando substâncias alcalinizantes, como o bicarbonato de sódio, a indivíduos normais, com a conseqüente elevação do pH, não observaram alterações significativas da pressão e resistência vascular pulmonares. Por outro lado, no mesmo trabalho, estudando um grupo de cães anestesiados e com ventilação controlada, demonstraram que a acidose aguda, originada por ácidos fixos ou por dióxido de carbono, exercia um efeito hipertensor sobre a circulação pulmonar. Os autores assinalaram que tal fato poderia ter ocorrido por resposta vasoconstritora e não por aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e concluíram que a acidose levaria, por ação direta sobre vasos pulmonares, a um aumento da resistência vascular pulmonar.

Bishop⁷, sugeriu que a acidose, assim como a hipercapnia, pode ter efeito vasoconstritor, mas esse efeito só foi bem determinado em animais de experimentação recém nascidos. Segundo esse autor, a observação pode sugerir que pequenas elevações da concentração do íon hidrogênio em portadores de DPOC não teriam efeito sobre a resistência vascular pulmonar, porém, na insuficiência respiratória

mais grave, a acidemia pode potencializar o efeito vasoconstritor da hipóxia.

Recentemente, Bergofsky ²¹ lançou o conceito de acidose hipercápnica de origem respiratória, salientando que a ação da hipercapnia sobre a circulação pulmonar se faz por aumento secundário da concentração do íon hidrogênio.

Embora existam controvérsias sobre a ação da e da acidose, a maioria dos autores concorda que sua importância é pequena, quando consideradas isoladamente, em relação à ação constritora sobre a circulação pulmonar. No entanto, acreditam no seu efeito sinérgico quando associadas à hipóxia alveolar.

Aumento da resistência das vias aéreas

A alteração da resistência das vias aéreas tem sido responsabilizada como um dos fatores que contribuem para o aumento da resistência vascular pulmonar nos portadores de DPOC.

Ratto ¹⁴ demonstrou que a obstrução bronquiolar conduz a aumento da pressão intra-alveolar, o que, por sua vez, leva à restrição vascular pulmonar. Considerou também que esse é o principal fator determinante das alterações que ocorrem na circulação pulmonar no enfisema. Por outro lado, Williams e Behnke ²², estudando pacientes com enfisema pulmonar, concluíram não haver correlação significativa entre o grau de alteração das provas de função pulmonar, que expressam padrão obstrutivo, e a gravidade das alterações hemodinâmicas.

Thomas ²³ salientou que existe correlação entre gravidade das provas funcionais pulmonares e a hipertensão pulmonar na DPOC, enquanto Mitre ⁹ observou que os níveis da resistência vascular pulmonar não guardavam relação com as provas funcionais que expressavam padrão obstrutivo das vias aéreas.

Conclui-se, portanto, que não há uniformidade de opinião a respeito do papel exercido pelo aumento da resistência das vias aéreas sobre o aumento resistência vascular pulmonar.

Alterações anatômicas do parênquima pulmonar

Para a maioria dos autores, o grau de comprometimento anatômico do parênquima pulmonar não se correlaciona com o grau de hipertensão pulmonar.

Indivíduos submetidos à pneumectomia, nos quais se retira um dos pulmões, mantêm níveis normais de pressão da artéria pulmonar, em repouso ²⁴. Os diversos métodos de morfometriapulmonar demonstraram que o grau de destruição alveolar também não se correlaciona com o grau de hipertensão pulmonar ⁸.

Sabe-se, atualmente, que o tipo de lesão pulmonar é mais importante do que a quantidade de parênquima destruído. Assim, no enfisema centrolobular, uma destruição parenquimatosa de apenas 14% determina o

aparecimento de hipertensão pulmonar, enquanto que no enfisema panacinar é preciso haver destruição de 40 a 70% do parênquima, para que ocorra alteração pressórica ²⁵.

DÉBITO CARDÍACO

A literatura é controversa no que diz respeito à importância do débito cardíaco na hipertensão pulmonar da DPOC, já que diferentes autores afirmaram que seus valores podem estar aumentados, normais ou diminuídos nessa situação clínica.

Cournand ¹² referiu que o aumento do débito cardíaco contribui para a hipertensão pulmonar na DPOC, e que o débito aumenta à medida que a doença progride devido à ação da hipóxia.

Estudando 16 casos com DPOC Ratto ¹⁴ encontrou valores elevados de débito e índice cardíacos; no entanto, admitiu não haver dependência completa entre débito cardíaco e hipóxia, pois não observou qualquer grau de correlação entre o índice cardíaco e a pressão média da artéria pulmonar.

Por outro lado, Harvey e col. ²⁶ e Williams & Behnke ²² encontraram valores normais para o débito e índice cardíacos, em pacientes enfisematosos clinicamente compensados.

Bishop ⁷, em revisão da literatura, observou que os valores do débito cardíaco se situavam, na maioria dos portadores de DPOC, dentro dos limites normais. Essa afirmação foi corroborada em pacientes com DPOC sem infecção ⁹.

Lim & Brownlee ²⁷ assinalaram que é necessário interpretar o débito e o índice cardíacos levando em conta a faixa etária dos pacientes, de vez que o débito declina com a idade. Esses autores concluíram que o débito cardíaco é normal na maioria dos pacientes com DPOC, quando se corrigem os valores do mesmo para a idade.

Valores diminuídos do débito cardíaco são encontrados com maior frequência em pacientes com descompensação cardíaca anterior ou em casos nos quais a resistência vascular pulmonar muito elevada restringe o fluxo sanguíneo através dos pulmões ²⁸.

Pode-se concluir, portanto, que a elevação da pressão pulmonar na DPOC não é dependente do fluxo, pois o mesmo é normal na grande maioria dos pacientes.

VALOR SANGÜÍNEO PULMONAR

O aumento do volume sanguíneo é um dos fatores responsáveis pelo aumento da pressão pulmonar em portadores de DPOC ¹². Estudando a volemia em sete pacientes, Ratto ¹⁴ observou valores significativamente elevados em quatro.

Recentemente, Abraham e col. ²⁹ demonstraram que a infusão de 800 a 1000 ml de uma solução contendo albumina, em pacientes bronquíticos, determinava elevação da pressão na artéria pulmonar, com

aumento concomitante do débito cardíaco. Essas alterações acompanharam-se de queda discreta da resistência vascular pulmonar.

Acredita-se, atualmente, que o aumento da volemia, observado em alguns pacientes portadores de DPOC, leve ao aumento da pressão sangüínea estática em todo o sistema circulatório. Portanto, existe aumento concomitante das pressões arterial e capilar pulmonares ²⁵.

VISCOSIDADE SANGÜÍNEA

Existe uma correlação exponencial entre os níveis de hematócrito e a viscosidade do sangue, mostrando que essa aumenta acentuadamente com as elevações daquele ^{2,30}.

Níveis muito elevados de hematócrito são mais freqüentes nos graus avançados da DPOC ³¹, atribuindo-se à hipoxemia maior produção renal de eritropoetina, a qual estimula a produção de glóbulos vermelhos.

A elevação do hematócrito é observada com maior freqüência nos portadores de DPOC do tipo bronquítico ³². A ocorrência de níveis normais ou mesmo baixos de hematócrito é mais freqüente nos pacientes com história de infecções pulmonares de repetição, nos desnutridos ¹⁴ e nos de tipo predominantemente enfisematoso ³².

O aumento da viscosidade sangüínea, secundário à elevação do hematócrito ³⁰, resulta em dificuldade ao fluxo de sangue através da circulação pulmonar, pela maior resistência que se impõe ao mesmo ².

São escassos os trabalhos que procuraram avaliar a influência da viscosidade sangüínea na hipertensão pulmonar da DPOC.

Mitre ⁹, estudando pacientes bronquíticos, encontrou correlações significantes entre o hematócrito, a resistência e a pressão média da artéria pulmonar, concluindo pela ocorrência de uma relação direta entre essas variáveis. Resultados semelhantes foram obtidos por Evans e col. ²⁸ analisando grande número de pacientes portadores de DPOC.

A importância do aumento da viscosidade sangüínea na fisiopatologia das alterações hemodinâmicas acima citadas foi evidenciada por Segel & Bishop ³¹. Esses autores verificaram quedas significativas da resistência vascular pulmonar e da pressão média da artéria pulmonar, após normalização do hematócrito, por sangrias repetidas.

PRESSÃO VENOSA PULMONAR

A elevação da pressão nas veias pulmonares e no átrio esquerdo pode contribuir para o aumento da pressão na artéria pulmonar. Esse fato está bem estabelecido na valvopatia mitral, na qual é relativamente freqüente o achado de hipertensão pulmonar.

Valores normais para a pressão média de capilar pulmonar (Pcap) na DPOC, são observados na grande maioria dos pacientes ^{9,28,33}. O achado esporádico de valores elevados de Pcap, sem evidência de patologia comprometendo as câmaras cardíacas esquerdas, em portadores de DPOC, levou alguns autores a investigar o problema ^{34,35}. Após análise cuidadosa, chegaram à conclusão de que os níveis elevados de Pcap, em alguns pacientes, decorrem de oscilações maiores da pressão intratorácica, que se refletem sobre as pressões em qualquer ponto da circulação pulmonar, incluindo a pressão capilar.

REFERÊNCIAS

1. Ross, J. C.; Newman, J. H. - Chronic cor pulmonale. In: Hurst, J. W., ed. The Heart: Arteries and Veins. McGraw Hill, 1986. p. 1120.
2. Rigatto, M. - Hipertensão pulmonar. In: - Fisiopatologia da Circulação Pulmonar. São Paulo, Byk-Prociencx, 1973. p. 99.
3. Gregoratos, G.; Karliner, J. S.; Moser, K. M. - Mechanisms of disease and methods of assessment. In: Moser, K. M. - Pulmonary Vascular Diseases. New York, Marcel Dekker, 1979. p. 279.
4. Mcfadden Jr., E. R.; Braunwald, E. - Cor pulmonale and pulmonary thromboembolism. In: Braunwald, E. ed. Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Saunders, 1984. p. 1572.
5. Cournand, A.; Riley, R. L.; Breed, E. S.; Baldwin, E. F.; Richards Jr., D. W. - Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. J. Clin. Invest. 24: 106, 1945.
6. Matthay, R. A.; Berger, H. J. - Cardiovascular performance in chronic obstructive pulmonary diseases. Med. Clin. N. Amer. 65: 489, 1981.
7. Bishop, J. M. - Cardiovascular complications of chronic bronchitis and emphysema. Med. Clin. N. Amer. 57: 771, 1973.
8. Harris, P.; Heath, D. - The Human Pulmonary Circulation. 2 ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1977. p. 712.
9. Mitre, N. - Hipertensão pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica. São Paulo, 1983. (Tese Doutorado - Escola Paulista de Medicina).
10. Von Euler, V. S.; Lilestrand, G. - Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta physiol. Scand. 12: 301, 1946.
11. Motley, H. L.; Cournand, A.; Werko, L.; Himmelstein, A.; Dresdale, D. - The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. Am. J. Physiol., 150: 315, 1947.
12. Cournand, A. - Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases. Circulation. 2: 41, 1950.
13. Borden, C. W.; Wilson, R. H.; Ebert, R. V.; Wells, H. S. - Pulmonary hypertension in chronic pulmonary emphysema. Am. J. Med. 8: 701, 1950.
14. Ratto, O. R. - Aspectos da circulação pulmonar no enfisema. São Paulo, 1954. (Tese - Docência Livre - Escola Paulista de Medicina).
15. Harris, P.; Bishop, J. M.; Segel, N. - The influence of guanethidine on hypoxic pulmonary hypertension in normal man. Clin. Sci. 21: 295, 1961.
16. Fishman, A. P. - Hypoxia on the pulmonary circulation: how and where it acts. Circ. Res. 38: 221, 1976.
17. Hasleton, P. S.; Heath, D.; Brewer, D. B. - Hypertensive pulmonary vascular disease in states of chronic hypoxia. J. Path. Bact., 95: 431, 1968.
18. Bergofsky, E. H. - Active control of the normal pulmonary circulation. In: Moser, K. M. - Pulmonary Vascular Diseases New York, Marcel Dekker, 1979. p. 233.
19. Fishman, A. P.; Fritts Jr., H. W.; Cournand, A. - Effects of breathing carbon dioxide upon the pulmonary circulation. Circulation, 22: 220, 1960.

20. Bergofsky, E. H.; Lehr, D. E.; Fishman, A. P. - The effect of changes in hydrogen ion concentration on the pulmonary circulation. *J. Clin. Invest.* 41: 1492, 1962.
21. Bergofsky, E. H. - Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. *Am. J. Med.* 57: 378, 1974.
22. Williams Jr., J. F.; Behnke, R. H. - The effect of pulmonary emphysema upon cardiopulmonary hemodynamics at rest and during exercise. *Ann. intern. Med.* 60: 824, 1964.
23. Thomas, A. J. - Chronic pulmonary heart disease. *Br. Heart J.* 34: 653, 1972.
24. Fishman, A. P.; Richards, D. W. - The management of cor pulmonale in chronic pulmonary disease, with particular reference to the associated disturbances in the pulmonary circulation. *Am. Heart J.* 52: 149, 1956.
25. Heath, D.; Smith, P. - Pulmonary vascular disease secondary to lung disease. In: Moser, K. M. - *Pulmonary Vascular Diseases*. New York, Marcel Dekker, 1979. p. 387.
26. Harvey, R. M.; Ferrer, M. I.; Richards Jr., D. W.; Cournand, A. - Influence of chronic pulmonary disease on the heart and circulation. *Am. J. Med.* 10: 719, 1951.
27. Lim, T. P. K.; Brownlee, W. E. - Pulmonary hemodynamics in obstructive lung disease. *Dis. Chest.* 53: 113, 1968.
28. Evans, T. O.; Van Der Reis, L.; Selzer, A. - Circulatory effects of chronic pulmonary emphysema. *Am. Heart J.* 66: 741, 1963.
29. Abraham, A. S.; Hedworth-Witthy, R. B.; Bishop, J. M. - Effects of acute hypoxia and hypervolaemia single and together, upon the pulmonary circulation in patients with chronic bronchitis. *Clin. Sen.* 33: 371, 1967.
30. Silva Jr., M. R. - Hemodinâmica e a física da circulação. In: *Fisiologia da Circulação*. São Paulo, Edart, 1973. p. 1.
31. Segel, N.; Bishop, J. M. - The circulation in patients with chronic bronchitis and emphysema at rest and during exercise, with special reference to the influences of changes in blood viscosity and blood volume on the pulmonary circulation. *J. Clin. Invest.* 45: 1555, 1966.
32. Burrows, B.; Fletcher, C. M.; Heard, B. E.; Jones, N. L.; Wootliff, J. S. - The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*, I: 830, 1966.
33. Emirgil, G.; Sobol, B. J.; Herbert, W. H.; Kenneth, W. T. - Routine pulmonary function studies as a key to the status of the lesser circulation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 50: 191, 1971.
34. Lockhart, A.; Tzareva, M.; Nader, F.; Leblanc; Schrijen, F.; Sadoul, P. - Elevated pulmonary artery wedge pressure at rest and during exercise in chronic bronchitis: fact or fancy. *Clin. Sci.* 37: 503, 1969.
35. Rice, D. L.; Awe, R. J.; Gaasch, W. H.; Alexander, J. K.; Jenkins, D. E. - Wedge pressure measurement in obstructive pulmonary disease. *Chest*, 66: 628, 1974.