

O que é a Física

*Manuel Paiva**



Astronauta John Glenn no decorrer da missão espacial STS-95, equipado para a monitorização da respiração durante o sono. Diversos sensores registam o comportamento do sistema respiratório e cardiovascular, em paralelo com medidas de actividade cerebral e muscular.

Fotografia: NASA.

Biomédica?

O que é a Física Biomédica? Uma definição, no sentido habitual duma disciplina, não é fácil, pois não é evidente delimitar fronteiras. Trata-se sobretudo de aplicar a metodologia das ciências físicas ao funcionamento de seres vivos, em particular do corpo humano. Tentarei ilustrar a Física Biomédica por um exemplo: o estudo do transporte de gases no pulmão.

Há quem diga que a fisiologia é a física dos seres vivos, e os investigadores no domínio da Física Biomédica são, em geral, físicos ou engenheiros que tentam resolver problemas de fisiologia.

Os fisiologistas tradicionais tiveram primeiro uma formação biomédica. Esta diferença é importante, pois creio que há conceitos da Física e certas técnicas matemáticas que são mais difíceis de assimilar depois de uma certa idade.



Nas universidades norte-americanas existem departamentos de *Bioengineering*, mas a estrutura do ensino universitário é muito menos compartimentalizada do que na Europa.

No entanto, nesses departamentos, as colaborações são principalmente na fronteira entre as engenharias e as ciências médicas, com uma componente instrumental importante.

O físico, pela sua formação, tem mais tendência em aplicar, quando possível, os princípios básicos. O exemplo que vou dar mostra o tipo de problemas que podem ser considerados de Física Biomédica e está ligado à investigação que tenho feito no domínio do transporte de gases no pulmão.

Durante a Segunda Guerra Mundial, a construção de aviões capazes de voar cada vez a maior altitude e de produzir acelerações centrípetas elevadas exigiu novos conhecimentos no domínio da fisiologia respiratória.

A respiração foi então investigada numa perspectiva quantitativa, o que careceu de aplicações múltiplas da Física. Esses estudos estão na base do desenvolvimento da

fisiologia respiratória moderna que os médicos devem aplicar quando interpretam os testes habituais de pneumonologia. As experiências de fisiologia realizadas hoje no espaço [1] estão provavelmente a desempenhar o mesmo papel estimulante do progresso científico. Uma grande parte da investigação do nosso laboratório é ligada à compreensão do funcionamento do sistema respiratório em imponderabilidade. A missão STS-95 do vaivém espacial no fim de 1998 foi a nossa sétima missão espacial, mas cativou particularmente o interesse do público pela participação de um astronauta com 77 anos de idade. Para o nosso laboratório, tratava-se sobretudo de estudar a respiração durante o sono de dois astronautas – Chiaki Mukai e John Glenn –, que utilizaram um aparelho cujos primeiros exemplares foram construídos com a nossa colaboração e que já voaram, sem problemas, em três missões. Um deles desintegrar-se-á brevemente com a estação Mir ou terminará a sua existência no fundo do Oceano Pacífico. Mas, para chegar ao espaço, um longo caminho foi percorrido.

No princípio dos anos 60, um médico cubano de génio,

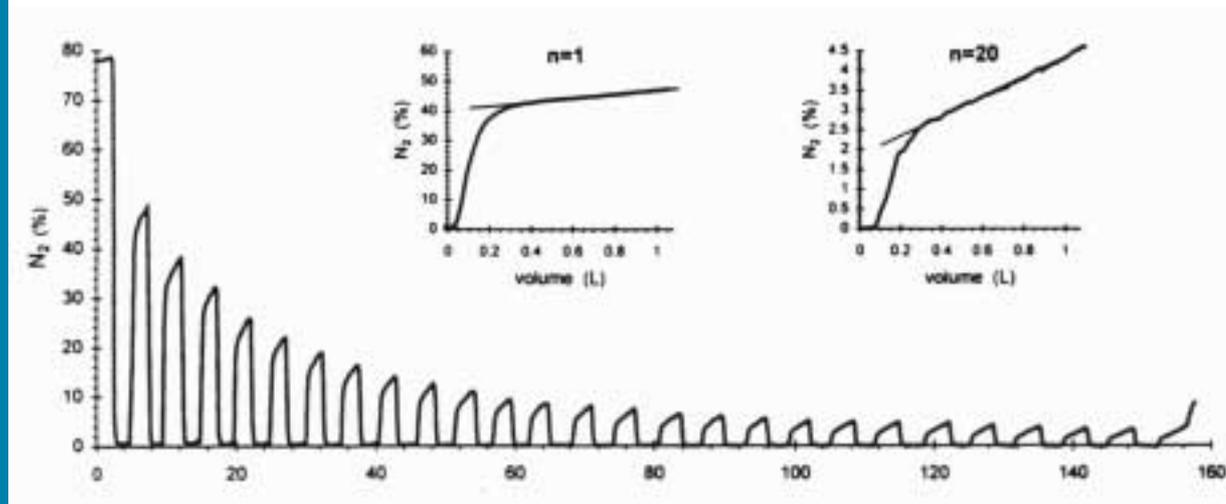


Fig. 1. MBW: Concentração de N_2 em função do tempo, durante 26 expirações de um litro (curva inferior) que seguem a inspiração de O_2 . A primeira e a vigésima expirações são representadas em função do volume expirado (curvas superiores).

Domingo Gómez, começou a utilizar, em colaboração com André Cournaud (Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina em 1956), um teste muito simples para compreender como os gases se misturam no pulmão: chama-se *Multiple-Breath Washout* (MBW) e consiste, em geral, em fazer respirar oxigénio e em medir a concentração de azoto até quase esvaziar o pulmão deste gás (Fig. 1). Um anatomista suíço, Ewald Weibel, foi trabalhar no mesmo grupo e estabeleceu o primeiro modelo quantitativo da árvore brônquica pulmonar. Estavam estabelecidas as bases que iriam permitir um estudo quantitativo do transporte de gases no pulmão, isto é, elaborar um modelo matemático, sob a forma de um programa de computador, que simula os resultados experimentais. Um modelo realista deveria produzir uma curva simulada semelhante à curva experimental da Fig. 1. Durante cada expiração (n), a parte linear da curva permite calcular dN_2/dV .

O único parâmetro pelo qual nos vamos interessar será $S_n = (dN_2/dV) / \bar{N}_2$, onde \bar{N}_2 é a concentração média de azoto durante a mesma expiração.

Mesmo se a descrição precedente corresponde à atitude científica habitual face a um problema, a anedota que se segue é exemplar de certos mal-entendidos que podem existir na colaboração entre médicos e físicos: em 1968, um médico deu-me uma curva experimental dum MBW para analisar, esperando que em breve respondesse à seguinte pergunta: como é que uma molécula de oxigénio chega aos capilares pulmonares? Trinta e dois anos depois, começo a ter o princípio da resposta, graças ao trabalho de muitos investigadores neste domínio [3] e a experiências realizadas em condições un usuais, incluindo a imponderabilidade! Porque é que isto não é assim tão simples? Primeiro, porque há cerca de 2^{24} tubos num pulmão humano! Segundo, porque o que se passa em

cada um dos tubos não é independente do que se passa nos outros e, finalmente, as equações de transporte que descrevem processos de difusão e convecção não são das mais fáceis de resolver, havendo instabilidades nas resoluções numéricas. Portanto, é um problema interessante para os físicos!

Os físicos resolvem, muitas vezes de uma maneira exacta, problemas que estão bem longe da realidade. No caso do transporte em tubos, o problema deixa, em geral, de ter soluções exactas desde que aparece uma bifurcação. Ora, se o pulmão tivesse uma estrutura simétrica de brônquios, a 2^{24} brônquios corresponderiam 2^{23} bifurcações! Mesmo num simples tubo de secção circular, a descrição exacta do transporte por difusão e convecção necessitaria a resolução duma equação às derivadas parciais no espaço tridimensional. No entanto, Taylor mostrou [4] que é possível descrever a dispersão axial (uma dimensão) de dois gases de coeficiente de difusão mútuo D , no caso dum escoamento laminar, se a condição

$$\frac{4L}{r} \gg \frac{\bar{u}r}{D} \quad (1)$$

for respeitada (\bar{u} é a velocidade média; L e r são o comprimento e o raio do tubo). Neste caso, a equação de difusão é

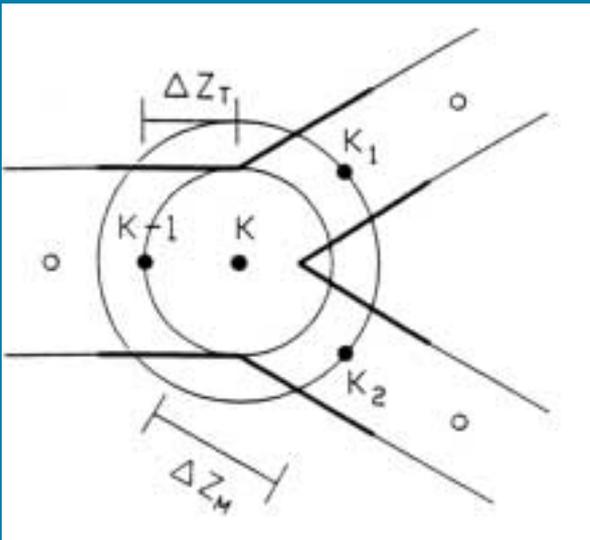
$$\frac{\partial C}{\partial t} = K \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \bar{u} \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2)$$

com

$$K = D + \frac{r^2 \bar{u}^2}{48D} \quad (3)$$

C é a concentração (é habitual utilizar concentrações

Fig. 2. Esquema de bifurcação.



fracionárias variando entre 0 e 1 e considerar só dois gases). A passagem a concentrações reais é simples, pois a variação de pressão no pulmão é desprezável em relação à pressão atmosférica. Qualquer descrição do transporte em tubos, utilizando uma dimensão (axial), implica que se possa considerar a difusão radial como instantânea, com um coeficiente de dispersão axial $K \geq D$ e uma convecção do tipo pistão (gradiente radial de velocidade nulo, ou $u = \bar{u}$). Mesmo que esta hipótese pareça inadequada, tendo em conta a complexidade dos mecanismos de transporte, os trabalhos efectuados neste domínio mostraram a sua validade [5]. Há duas razões principais: 1) nas primeiras gerações pulmonares os processos de “mistura convectiva” (todos os processos, excepto a difusão, implicados na transferência irreversível de matéria) podem ser descritos por um coeficiente fenomenológico K , calculado empiricamente a partir de experiências que utilizam modelos (moldes de pulmão); e 2) nas últimas gerações pulmonares a condição (1) é verificada.

A maior parte dos modelos publicados nos anos 70 [6] eram baseados em equações do tipo difusão (Eq. 2) que se obtêm a partir do cálculo da conservação de matéria num elemento de volume e do fluxo de matéria (ϕ_D) dado pela lei de Fick

$$\phi_D = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (4)$$

Tais modelos são apropriados para descrever o transporte em estruturas simétricas, mas inadequados desde que uma bifurcação origine dois tubos de secção diferente ou onde a velocidade é diferente. O cálculo da conservação de massa numa bifurcação (Fig. 2) permite explicar a razão:

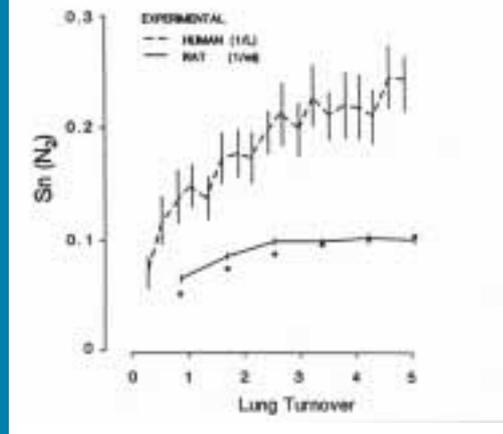


Fig. 3. S_n em função do volume expirado dividido pelo volume do pulmão no fim de cada expiração (*Lung Turnover*). Os círculos são os resultados das simulações para o rato.

é necessário introduzir, em cada tubo, fluxos de difusão (Eq. 4) e de convecção ($\phi_C = C \bar{u}$), o que conduz a duas equações diferenciais para cada bifurcação (uma correspondendo à inspiração, outra à expiração) cuja forma explícita é bastante longa (discretização espacial variável e estrutura dependente do tempo), mas que se encontram na Ref. [7]. Para cada tipo de experiência, determinam-se as condições iniciais e os limites apropriados e deixa-se trabalhar o computador.

O rato é o mamífero no qual os dados anatómicos são melhor conhecidos e onde os valores de S_n medidos a partir de MBW (concentração de N_2) experimentais e simulados puderam ser comparados. Os primeiros resultados foram publicados em 1993 e obtidos com um supercomputador CRAY X-MP/14, a partir dum modelo de 16 758 bifurcações. A Fig. 3 mostra S_n para cada expiração. *Lung Turnover* é o quociente entre o volume de O_2 inspirado e o volume do pulmão no fim de cada expiração, o que permite comparar resultados experimentais do homem (tracejado) e do rato (contínuo), para volumes do pulmão que diferem de três ordens de grandeza. As barras verticais correspondem a desvios padrão para os pulmões de ratos e a erros padrão (6 sujeitos) para humanos. Os círculos a cheio são o resultado das simulações.

A comparação entre simulação e experiência da Fig. 3 contém uma mensagem importante no domínio da modelização de sistemas biomédicos: as simulações foram feitas sem que houvesse qualquer ajuste de parâmetros do modelo. Por consequência, é altamente improvável que o acordo obtido seja fortuito e o modelo deve descrever de maneira realista o transporte dos gases no pulmão de ratos. Infelizmente não existem dados anatómicos suficientemente detalhados do pulmão humano para



permitir o mesmo tipo de simulações. A investigação feita actualmente no nosso laboratório consiste precisamente em tentar calcular a estrutura óptima para a simulação da curva tracejada da Fig. 3. Qualquer que seja o resultado obtido, a interpretação necessitará de uma certa prudência. Com efeito, é possível que ignoremos factores importantes nas simulações forçando artificialmente o modelo a colar à experiência. Tem sido este um dos erros mais frequentes na modelização de sistemas complexos, ilustrado de resto por uma anedota célebre, creio que de Feynman: com quatro parâmetros pode ajustar-se um elefante e com o quinto é possível abanar a cauda...

O mais interessante na modelização que estou a descrever é que ela levou a um resultado inesperado, que parece contradizer a intuição: qualquer gás que penetre por difusão e convecção numa estrutura tubular assimétrica (de volume inicial não nulo e onde esse gás não esteja anteriormente presente) origina uma heterogeneidade de concentrações, mesmo que a estrutura varie de volume de maneira homogénea e isotrópica: consideremos uma bifurcação qualquer (nodo K da Fig. 2), dando origem a duas unidades de volume V_1 e V_2 , isto é, a soma dos volumes de todos os tubos aos quais dão acesso respectivamente os nós K_1 e K_2 . Vejamos primeiro o que se passa na bifurcação da Fig. 2, um tubo dividindo-se em dois, de secções S_1 e S_2 . Consideremos primeiro os dois casos extremos:

- 1) $\phi_D \gg \phi_C$: as diferenças de concentração nas unidades de volume V_1 e V_2 equilibram-se rapidamente por difusão.
- 2) $\phi_C \gg \phi_D$: o gás inspirado entra em cada tubo proporcionalmente aos volumes V_1 e V_2 , o que implica que o aumento da concentração é o mesmo em cada

unidade. Se as concentrações iniciais são diferentes, a diferença diminui.

Quando $\phi_D \approx \phi_C$, os resultados são surpreendentes. Com efeito, o pulmão dos mamíferos tem uma característica de que não conheço nenhum outro caso semelhante: durante a respiração, a velocidade de convecção passa de valores da ordem de 1 m/s na traqueia a zero nas paredes dos alvéolos (cobertas de capilares que as moléculas de O_2 só atingem por difusão). O número (adimensional) de Péclet

$$Pe = \frac{2ru}{D} \quad (5)$$

que é um indicador da importância relativa da convecção e da difusão passa da ordem de 1000 na traqueia até zero nas paredes dos alvéolos.

Como a estrutura do pulmão é assimétrica, os volumes V_1 e V_2 são em geral diferentes e na zona em que $Pe \approx 1$ os produtos $\phi_{D1} S_1$ e $\phi_{D2} S_2$ não são proporcionais a V_1 e V_2 , o que tem como consequência o estabelecimento da heterogeneidade de concentrações. A complexidade da estrutura e a existência de retrodifusão (transporte contra o gradiente de concentração) torna complicada a previsão puramente intuitiva. Estamos mais habituados a processos unicamente difusivos, que uniformizam concentrações.

O processo complica-se durante a expiração, com a inversão das velocidades. É claro que a resolução das equações apropriadas, baseadas na conservação de massa, permite avaliações quantitativas das concentrações. Portanto, as curvas experimentais das Figs. 1 e 3 são uma consequência dos mecanismos acima descritos e reflectem, se a descrição for correcta, a estrutura do pulmão na zona em que $Pe \approx 1$. No homem, durante a respiração normal, isto corresponde ao que se chamam os bronquíolos respiratórios, que são os primeiros brônquios com alvéolos. O diâmetro destes tubos é da ordem de 0,5 mm e os volumes das unidades de que falámos são da ordem de 0,1 cm³. Portanto, a mensagem principal é que é possível obter uma informação sobre zonas do pulmão extremamente pequenas. Não existe actualmente nenhuma outra técnica que permita obter esta informação *in vivo*,

se bem que a utilização combinada de ³He e/ou ¹²⁹Xe hiperpolarizado e de ressonância magnética nuclear esteja a abrir novas perspectivas neste domínio [8].

Uma generalização do MBW consistiu na utilização de gases de massa molecular diferente, sendo os melhores candidatos (biologicamente inertes) o par He-SF₆, em geral com concentrações inspiradas de cerca de 5 por cento. As concentrações expiradas são medidas com um espectrómetro de massa. Como o quociente entre os coeficientes de difusão de He e SF₆ no ar é de 6, os MBW fornecem então uma informação sobre zonas diferentes do pulmão.

O MBW não é (ainda?) um teste corrente em pneu-



* Laboratoire de Physique Biomédicale,
 Université Libre de Bruxelles
 808, Route de Lennik, B-1070 Bruxelas,
 Bélgica
<http://www.lpbm.ulb.ac.be>
 Email: mpaiva@ulb.ac.be

monologia. Uma das razões é a dificuldade em efectuá-lo em pacientes e os aparelhos de medida são delicados. A outra razão é que se imaginava que a deformação do pulmão pelo seu próprio peso tornava a interpretação destes testes muito complicada. Foi esta uma das razões que nos levou a efectuá-los em imponderabilidade [9] e pudemos verificar que tal não era o caso. Claro que é diferente em situações de patologia. Uma das aplicações recentes [2] permitiu localizar o local de acção da histamina e um dos resultados mais interessantes do ponto de vista clínico está talvez ligado à sensibilidade deste tipo de teste para detectar sinais precursoras da rejeição de pulmões transplantados [10].



Conclusões

Escolhi um exemplo para ilustrar a Física Biomédica e seguir o caminho desde uma ideia teórica, com base num modelo, passando pela inevitável comparação com a experiência e terminando em aplicações práticas. Trata-se dum modelo onde foi possível injectar conhecimentos de física e fisiologia, o que nem sempre é viável. Existem outros problemas biomédicos como, por exemplo, o estudo da variabilidade do ritmo cardíaco, que necessita técnicas de análise de sinal e de “caixa negra”. Muitas vezes estas técnicas são complementares. No entanto, para resolver problemas biomédicos é preferível adquirir conhecimentos mínimos sobre o funcionamento pelo menos do órgão que se estuda, e isso só se aprende em contacto com os próprios fisiologistas. Por outro lado, quando as experiências são efectuadas em seres humanos, a única maneira de dominar os dados que se analisam é começar por efectuá-la em si mesmo. Ser cobaia também faz parte da Física Biomédica!

Referências

- [1] White, R. J., "Weightlessness and the human body", Scientific American, Set. 1998, 38-43.
- [2] Verbanck, S., Schuermans, D., Van Muylem, A., Paiva, M., Noppen, M., e Vinken, W., "Ventilation distribution during histamine provocation", Journal Applied Physiology 83, 1907-1916, 1997.
- [3] H. K. Chang and M. Paiva (eds.), "Respiratory Physiology: an Analytical Approach", Marcel Dekker, New York, 1989.
- [4] Taylor, G., "Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube", Proceedings Royal Society A 219, 186-203, 1953.
- [5] Darquenne, C. e Paiva, M., "Gas and particle transport in the lung". In: "Complexities in Structure and Function of the Lung", M. P. Hlastala and H. T. Robertson (ed.). Marcel Dekker, New York, 297-323, 1998.
- [6] Paiva, M. e Engel, L. A., "Theoretical studies of gas mixing and ventilation distribution in the lung", Physiological Review 67, 750-796, 1987.
- [7] Verbanck, S., Weibel, E.R., e Paiva, M., "Simulations of washout experiments in postmortem rat lungs", Journal Applied Physiology 75, 441-451, 1993.
- [8] Johnson, G.A., Hedlund, L., e MacFall, J., "A new window into the lung", Physics World 11, 35-38, 1998.
- [9] Prisk, G. K., Elliott, A. R., Guy, H. J. B., Verbanck, S., Paiva, M., e West, J. B., "Multiple-breath washin of helium and sulfurhexafluoride in sustained microgravity", Journal Applied Physiology 84, 244-252, 1998.
- [10] Van Muylem, A., Antoine, M., Yernault, J.C., Paiva, M., e Estenne, M., "Inert gas single-breath washout after heart-lung transplantation", American Journal Critical Care Respiratory Medicine 152, 947-952, 1995.

Créditos das figuras

Fig. 1: Ref. [2]. Figs 2 e 3: Ref [7].

Agradecimento

Agradeço ao Rui Carlos Sá pela correcção que fez deste texto.