

LILIANI DE FÁTIMA VERONEZ

**A CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA NA  
AVALIAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR EM  
PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA E  
PACIENTES BRONQUECTÁSICOS NÃO  
FIBROCÍSTICOS**

Campinas

2010

LILIANI DE FÁTIMA VERONEZ

**A CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA NA  
AVALIAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR EM  
PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA E  
PACIENTES BRONQUECTÁSICOS NÃO  
FIBROCÍSTICOS**

Trabalho apresentado à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica, Área de Concentração Ciências Básicas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Ilma Aparecida Paschoal

Campinas

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

V599c Veronez, Liliani de Fátima  
A capnografia volumétrica na avaliação da doença pulmonar em  
pacientes com fibrose cística e pacientes bronquectásicos não  
fibrocísticos / Liliani de Fátima Veronez. Campinas, SP : [s.n.],  
2010.

Orientador :Ilma Aparecida Paschoal  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrose cística. 2. Bronquiectasia. 3. Capnografia. 4.  
Pneumopatias. 5. Espirometria. I. Paschoal, Ilma Aparecida. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
III. Título.

**Título em inglês : Evaluation of pulmonary disease using volumetric capnography in  
adult patients with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis**

**Keywords:** • Cystic fibrosis  
• Bronchiectasis  
• Capnography  
• Lung diseases  
• Spirometry

**Titulação: Mestre em Clínica Médica**

**Área de Concentração: Ciências Básicas**

**Banca examinadora:**

**Profª. Drª. Ilma Aparecida Paschoal**

**Profº. Drº. Rafael Stelmach**

**Profº. Drº. Ivan Felizardo Contrera Toro**

**Data da defesa: 16-06-2010**

# Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Liliani de Fátima Veronez

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ilma Aparecida Paschoal

## Membros:

1. Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ilma Aparecida Paschoal

2. Prof. Dr. Rafael Stelmach

3. Prof. Dr. Ivan Felizardo Contrera Toro

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/06/2010

## ***DEDICATÓRIA***

*Dedico este trabalho aos meus pais João e Nercy que, mesmo longe, estiveram sempre perto e, a uma pessoa muito especial, que esteve sempre ao meu lado, não me deixando desistir, esse trabalho é nosso.*

## ***AGRADECIMENTOS***

Agradeço a minha orientadora Dra. Ilma Paschoal, pela paciência e dedicação comigo, sem ela seria impossível a concretização de mais esta etapa na minha vida. Não tenho palavras para demonstrar minha gratidão. Muito obrigada!

A Dra Mônica Corso, pelos direcionamentos, acompanhamento e sem dúvida, pela paciência, o meu muito obrigada.

Vera (Verinha) da secretaria de Pneumologia, nossa o que seria de mim sem você, obrigada por me socorrer nos meus momentos de desespero, pelas palavras de carinho e persistência. Que Deus te ilumine e acompanhe sempre.

Ao Marcos, Fisioterapeuta, pela realização dos exames de capnografia volumétrica, muito obrigada por sua ajuda e atenção, que o Senhor esteja sempre com você.

Ao Prof. Dr. Eduardo Capitani e a Dra Ana pelas tardes em que fiquei no ambulatório de Pneumologia, acompanhando a rotina e os pacientes com fibrose cística e bronquectasia, muito obrigada. Ao SAM, pelos prontuários solicitados, muito obrigada.

Ao meu grande amigo Roulien, por todas as noites que incomodei o seu sono, pelo socorro no momento em que precisei, muito obrigada pelo computador.

E, em especial, aos pacientes que tornaram possível a realização deste trabalho, concordando com a realização exames e autorizando a utilização de seus resultados, muito obrigada e acreditem, este ato colaborou para a evolução no acompanhamento destas doenças.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

BQ – Bronquectasia

CFTR – Regulador de Condutância Transmembrânico da Fibrose Cística

Cl – Cloro

CO<sub>2</sub> – Dióxido de Carbono

CPT – Capacidade Pulmonar Total

CRF – Capacidade Residual Funcional

CV – Capacidade Vital

CVF – Capacidade Vital Forçada

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FC – Fibrose Cística

FR – Frequência Respiratória

HC – Hospital de Clínicas

IMC – Índice de Massa do Corpo

K – Potássio

Kb – Quilobase

LSVA – Líquido Superficial das Vias Aéreas

mm – Milímetros

mmHg – Milímetros de Mercúrio

mmol/L – Milimol por litro

N<sub>2</sub> – Nitrogênio

Na – Sódio

P3slop/Vt – Inclinação da Fase 3 do Capnograma

PaCO<sub>2</sub> – Pressão Parcial de Gás Carbônico no sangue Arterial

PCO<sub>2</sub> – Pressão de Gás Carbônico

PO<sub>2</sub> – Pressão Parcial de Oxigênio

PEF – Pico Expiratório de Fluxo

PetCO<sub>2</sub> – Pressão de CO<sub>2</sub> ao Final da Expiração

RNAm – Ácido Ribonucléico Mensageiro

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SpO<sub>2</sub> – Saturação de oxigênio no Sangue Arterial

TCAR – Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

Te – Tempo Expiratório

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

V/Q – Ventilação/Perfusão

VCO<sub>2</sub> – Volume de CO<sub>2</sub>

Ve – Volume Expiratório

Ve/kg – Volume Expiratório/Quilograma

VEF<sub>1</sub> – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VEF<sub>1</sub>/CVF – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo/Capacidade Vital

Forçada

VR – Volume Residual.



## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1.</b>	Comparação das Variáveis da Capnografia e Espirometria entre os Grupos controle, fibrocísticos, bronquectásicos e todos os pacientes...	56
<b>Tabela 2.</b>	Variáveis Clínicas Capnográficas e Espirométricas dos Pacientes Fibrocísticos, Bronquectásicos e Grupo Controle .....	62
<b>Tabela 3.</b>	Análise da Correlação Bivariada das Variáveis Capnográficas e Espirométricas nos Grupos Fibrocísticos, Bronquectásicos e Todos Pacientes.....	65

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b>	Tomografia Computadorizada Mostrando Bronquectasia Cilíndrica .....	21
<b>Figura 2.</b>	Tomografia Computadorizada Evidenciando Bronquectasia Varicosa .....	21
<b>Figura 3.</b>	Tomografia Computadorizada Visualizando Bronquectasia Sacular .....	22
<b>Figura 4.</b>	Fases do Capnograma Volumétrico .....	48
<b>Figura 5.</b>	Retas de Inclinação do Capnograma Volumétrico .....	49
<b>Figura 6.</b>	Gráfico Comparativo da Variável FR dos Grupos Estudados .....	57
<b>Figura 7.</b>	Gráfico Comparativo da Variável SpO <sub>2</sub> (%) dos Grupos Estudados ..	57
<b>Figura 8.</b>	Gráfico Comparativo da Variável Ve/Kg dos Grupos Estudados.....	58
<b>Figura 9.</b>	Gráfico Comparativo da Variável VCO <sub>2</sub> dos Grupos Estudados .....	58
<b>Figura 10.</b>	Gráfico Comparativo da Variável P3Slop/Ve dos Grupos Estudados	59
<b>Figura 11.</b>	Gráfico Comparativo da Variável Te dos Grupos Estudados .....	59
<b>Figura 12.</b>	Gráfico Comparativo da Variável P3Slp (mmHg/L) nos Grupos Fibrocísticos, Bronquectásicos e Grupo Controle... ..	60
<b>Figura 13.</b>	Gráfico Comparativo da Variável Espirométrica FVC (%predito) nos Grupos Fibrocísticos, Bronquectásicos e Todos Pacientes.....	60
<b>Figura 14.</b>	Gráfico Comparativo da Variável Espirométrica FEV1 (%predito) nos Grupos Fibrocísticos, Bronquectásicos e Todos Pacientes.....	61
<b>Figura 15.</b>	Gráfico Comparativo da Variável Espirométrica FEV1/FVC nos Grupos Fibrocísticos, Bronquectásicos e Todos Pacientes.....	61
<b>Figura 16.</b>	Espirograma de CO <sub>2</sub> em 03 (três) Pacientes.....	64

Resumo .....	xi
Abstract .....	xiii
1. Introdução .....	15
1.1. Bronquectasia .....	16
1.1.2. Classificação Morfológica das Bronquectasias e suas Implicações .....	20
1.1.3. O Destino dos Brônquios Desaparecidos .....	24
1.1.4. Fisiopatogenia das Bronquectasias .....	25
1.2. Fibrose Cística .....	30
1.3. Bases Fisiológicas da Capnografia Volumétrica .....	40
1.3.1. Identificação das Fases do Capnograma Volumétrico .....	47
2. Objetivos .....	50
3. Casuística e Método .....	52
4. Resultados .....	55
5. Discussão .....	66
6. Conclusões .....	73
7. Referências Bibliográficas .....	75
8. Anexos.....	81
8.1. Termo de Consentimento .....	82
8.2. Carta de Aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.....	84

## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo geral deste trabalho foi estudar o uso da capnografia volumétrica na avaliação de pacientes portadores de bronquectasias, relacionadas ou não à fibrose cística, para verificar o comportamento de algumas medidas fornecidas pelo aparelho, mais especificamente, analisar a variável “Slope da fase 3” (Slp3) e aquelas relacionadas à caracterização do padrão ventilatório (frequência e tempo expiratório), nos pacientes bronquectásicos, em comparação aos valores obtidos em pacientes normais.

**Métodos:** Foram estudados 24 (vinte e quatro) pacientes com Fibrose Cística e 21 (vinte e um) pacientes não fibrocísticos com bronquectasias idiopáticas, que frequentam o ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Unicamp. O diagnóstico de Fibrose Cística (FC) foi baseado em 02 (dois) testes de suor, com concentrações de cloro (Cl) alteradas, pelo método de iontoforese por pilocarpina. Os pacientes com bronquectasias foram assim diagnosticados por apresentarem produção crônica de secreção e tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) com bronquectasias em pelo menos dois segmentos pulmonares.

Testes Espirométricos e Capnografia Volumétrica foram feitos. O Grupo Controle foi composto por 114 (cento e quatorze) pacientes não fumantes, sem sintomas e antecedentes de doença respiratória.

**Resultados:** Como resultados, quando comparados o grupo de pacientes com FC com o Grupo Controle, aquele apresentou valores significativos ( $p < 0,05$ ) para Saturação de Oxigênio ( $SpO_2$ ); Frequência Respiratória (FR); volume expiratório normalizado pelo peso menor ( $VE/Kg$ ); tempo expiratório ( $Te$ ) menor e aumento do Slope 3 normalizado pelo volume expirado ( $P3Slp/Ve$ ). Comparados o grupo de pacientes com Bronquectasias (BQ)

com o grupo controle, os resultados significativos ( $p < 0,05$ ) obtidos foram SpO<sub>2</sub> menor nos pacientes; FR maior; Ve/Kg menor; Te menor; P3Slop/Ve maior; VCO<sub>2</sub> menor. Reunidos os grupos de pacientes (FC e BQ) para comparação com os controles, os pacientes apresentaram valores significativos ( $p < 0,05$ ) para as variáveis, SpO<sub>2</sub> menor; FR maior; Ve/Kg menor; Te menor; maior P3Slop/Ve; VCO<sub>2</sub> menor .

Todas as variáveis capnográficas e espirométricas não mostraram diferenças significativas quando foram comparados os grupos de pacientes fibrocísticos e bronquectásicos.

**Conclusões:** As conclusões foram de que ambos os grupos apresentaram defeitos semelhantes na espirometria (obstrução com concomitante redução da capacidade vital forçada), o padrão respiratório revelado durante a capnografia sugeriu a presença de uma restrição verdadeira (FR alta, Te e Ve baixos e PEF normal). As variáveis capnográficas nos grupos de pacientes mostraram aumentos do slope da fase 3 quando comparados aos controles, fato que provavelmente indica a presença de uma doença difusa de pequenas vias aéreas nas duas doenças, causadora de heterogeneidades de ventilação.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to use volumetric capnography to evaluate the breathing pattern and ventilation inhomogeneity in patients with chronic sputum production and bronchiectasis and to correlate the phase 3 slope of the capnographic curve to spirometric measurements.

**Methods:** Twenty-four patients with cystic fibrosis (CF) and 21 patients with non-cystic fibrosis idiopathic bronchiectasis (BC) were serially enrolled. The diagnosis of cystic fibrosis was based on the finding of at least two abnormal sweat chloride concentrations (iontophoresis sweat test). The diagnosis of bronchiectasis was made when the patient had a complaint of chronic sputum production and compatible findings at high resolution computed tomography (HRCT) scan of the thorax. Spirometric tests and volumetric capnography were performed. One hundred and fourteen subjects of the control group for capnographic variables were non-smokers volunteers, who had no respiratory symptoms whatsoever and no past or present history of lung disease.

**Results:** When compared to controls, patients in CF group had lower SpO<sub>2</sub> (p<0.0001), higher respiratory rates (RR) (p<0.0001), smaller expiratory volumes normalized for weight (Ve/kg) (p<0.028), smaller expiratory times (Te) (p<0.0001) and greater phase 3 Slopes normalised for tidal volume (P3Slp/Ve) (p<0.0001). When compared to controls, patients in the BC group had lower SpO<sub>2</sub> (p<0.0001), higher RR (p<0.004), smaller Ve/kg (p<0.04), smaller Te (p<0.007), greater P3Slp/Ve (p<0.0001), smaller VCO<sub>2</sub> (p<0.0002). The pooled data from the two patient groups, when compared to controls showed that the patients had lower SpO<sub>2</sub> (p<0.0001), higher RR (p<0.0001), smaller Ve/kg (p<0.05), smaller Te (p<0.0001), greater P3Slp/Ve (p<0.0001), smaller VCO<sub>2</sub> (p<0.0003). All the

capnographic and spirometric variables evaluated showed no significant differences between CF and BC patients.

**Conclusions:** Spirometric data in this study reveals that the patients had obstructive defects with concomitant low vital capacities and both groups had very similar abnormalities. The capnographic variables in the patient group suggest a restrictive respiratory pattern (greater respiratory rates, smaller expiratory times and expiratory volumes, normal peak expiratory flows). Both groups of patients showed increased phase III slopes when compared to controls, fact that probably indicates the presence of diffuse disease of small airways in both conditions leading to inhomogeneity of ventilation.



## ***1- INTRODUÇÃO***



## 1.1. Bronquectasia

O primeiro autor a descrever uma degeneração brônquica caracterizada pela dilatação acentuada da luz das vias aéreas proximais e destruição da parede dos brônquios foi Laennec, em 1819[1].

As causas mais conhecidas de bronquectasia (BQ) são de natureza infecciosa. No entanto, o controle das doenças exantemáticas da infância e da tuberculose, nos países desenvolvidos e, o uso de antibióticos, a partir dos anos 40 (quarenta) do Século XX, contribuíram bastante para que a bronquectasia diminuísse sua incidência. Em 1988, Barker e Bardana Jr[2], atribuíram à bronquectasia a denominação de doença órfã, explicando que doenças órfãs são aquelas que, em razão da baixa incidência e prevalência, são negligenciadas na pesquisa da sua fisiopatogenia e também, não mereceriam atenção no que diz respeito ao desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, pela perspectiva pouco promissora de retorno comercial. Segundo palavras textuais dos autores citados, em 1988, a bronquectasia tinha baixa prevalência e o número de novos casos tendia a diminuir cada vez mais, apesar de que eles também reconheciam o fato de não estarem disponíveis estimativas estatísticas confiáveis.

O padrão-ouro tradicional para diagnóstico de dilatações brônquicas, a broncografia, foi progressivamente caindo em desuso e, para isso, sem dúvida nenhuma, de igual forma colaborou a natureza extremamente agressiva do exame que, obrigatoriamente, necessitava de uma punção da membrana cricotiróidea, a colocação de um cateter na traquéia e a injeção de uma substância contrastante (radiopaca) no interior da árvore brônquica de um dos pulmões, para permitir sua visualização. As crises de tosse durante o

exame eram terríveis e a eliminação posterior do contraste, muitas vezes, ficava prejudicada pela própria condição que havia provocado o aparecimento da bronquectasia. Frente a essas circunstâncias, inúmeras vezes, formas mais leves de bronquectasia deixaram de ser diagnosticadas, pois, submeter o paciente ao desconforto e ao risco de uma broncografia era desencorajador.

Após o advento da tomografia computadorizada, em especial, a de alta resolução (TCAR), cada vez mais se faz o diagnóstico de dilatações brônquicas, mostrando que Barker e Bardana Jr. [2] através de suas palavras textuais tinham razão em reconhecer o fato de não estarem disponíveis estimativas estatísticas confiáveis.

Ao longo dos 10 (dez) centímetros finais de uma via brônquica, podem ser distinguidos dois padrões de ramificação das vias aéreas:

- Ramificação centimétrica: na qual novos ramos aparecem ao longo da rota, separados por distâncias que variam de 0,5 (meio) a 01 (um) centímetro;
- Ramificação milimétrica: presente no último centímetro desta rota, na qual aparecem bronquíolos de aproximadamente 0,1 (um) milímetro de diâmetro interno e 02 (dois) milímetros de comprimento, separados por distâncias que variam de 02 (dois) a 03 (três) milímetros; a identificação da ramificação milimétrica indica a transformação iminente das vias aéreas em alvéolos.

Desde a introdução da tomografia, que permitiu a visualização das vias aéreas, nos anos 70 (setenta) do Século XX, a broncografia foi sendo progressivamente abandonada como exame de avaliação das vias aéreas e, nos anos 80 (oitenta) e 90 (noventa), aconteceu a revolução na identificação de alterações patológicas em pequenas

vias aéreas, com a técnica da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax[3-4]. Sinais diretos e indiretos de doença na zona de ramificação milimétrica das vias aéreas (bronquíolos intralobulares e terminais) foram descritos e, a partir daí, cada vez mais frequentemente identificados em associação com as bronquectasias[5-6].

Um levantamento realizado entre segurados de aproximadamente 30 (trinta) planos de saúde nos Estados Unidos, que perfaziam uma população de 5,6 milhões de pessoas, procurou por pacientes com idade superior a 18 (dezoito) anos e que tivessem o diagnóstico de bronquectasias entre 1.999 e 2.001, excluídos os indivíduos cuja causa das bronquectasias fosse Fibrose Cística[7]. A prevalência de bronquectasias variou de 4,2 por 100.000 (cem mil), entre pessoas de 18 a 34 anos, até 271,8 por 100.000 (cem mil) entre aqueles com idade maior ou igual a 75 anos. A prevalência foi maior em mulheres em todas as faixas de idade. As pessoas com bronquectasias ficaram, na média, mais 02 (dois) dias internadas, tiveram mais 6,1 consultas ambulatoriais e, 27,2 mais dias de antibioticoterapia do que uma amostra pareada por idade, sexo, região geográfica e comorbidades, dentro da mesma população de segurados, durante o ano de 2.001. Os gastos com saúde foram, em média, 5.681 (cinco mil seiscentos e oitenta e um) dólares maiores em pacientes com bronquectasias do que na população controle. Os autores do levantamento estimaram que havia, no ano de 2.001, nos Estados Unidos, cerca de 110.000 (cento e dez mil) pessoas em tratamento por bronquectasias, situação que gerava um gasto anual de 630 (seiscentos e trinta) milhões de dólares.

No nosso meio, salvo pelas doenças exantemáticas, que diminuíram, muitas condições propiciam o desenvolvimento de bronquectasias, tanto as historicamente importantes, como a tuberculose, quanto outras que ganharam relevância a partir do

aparecimento de novas doenças (como a SIDA), novas técnicas diagnósticas (fibrose cística (FC), discinesia ciliar e terapêuticas (transplantes de medula óssea, de pulmão).

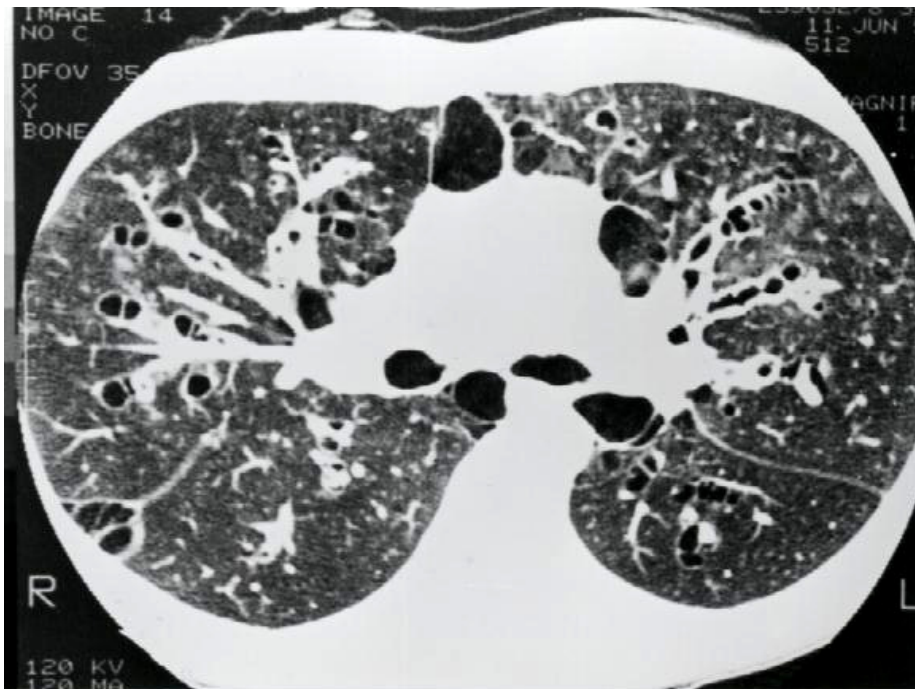
Assim, na literatura internacional começou a crescer o interesse por esta condição, que a tomografia computadorizada de alta resolução tem mostrado ser muito mais comum do que se pensava[6].

Nas bronquectasias graves, nas quais se observa dano estrutural irreversível, a dilatação brônquica, sistematicamente, acompanha-se de estenose de vias aéreas distais, com obliteração da luz bronquiolar. Muito embora a dilatação das vias aéreas mais proximais seja o aspecto mais óbvio da doença, é a presença de estenose e obliteração de pequenas vias aéreas a alteração mais crítica, em termos de função pulmonar[6, 8]. Lynne Reid[8], em trabalho publicado em 1.950, já havia demonstrado que o acometimento de pequenas vias aéreas era a alteração anátomo-patológica mais importante nas bronquectasias, conhecimento que foi negligenciado durante muitos anos e, posteriormente, recuperado, após a descrição das alterações de pequenas vias aéreas na TCAR que, sistematicamente, acompanham ou precedem o achado de dilatações brônquicas[6, 9]. Inúmeras das doenças que levam a bronquectasias atualmente produzem um acometimento difuso dos pulmões. Algumas áreas desenvolvem dilatações brônquicas mais precocemente, porém, é comum, na maioria dos casos, a identificação de sinais de doença de pequenas vias aéreas no restante dos pulmões. Fator que se configura numa hipótese muito plausível de que o achado de dilatações brônquicas em uma área do pulmão seja, na verdade, um indicador de uma doença bronquiolar difusa, desde que se tenha afastado uma causa local para as dilatações, tal como corpo estranho, tumor etc.

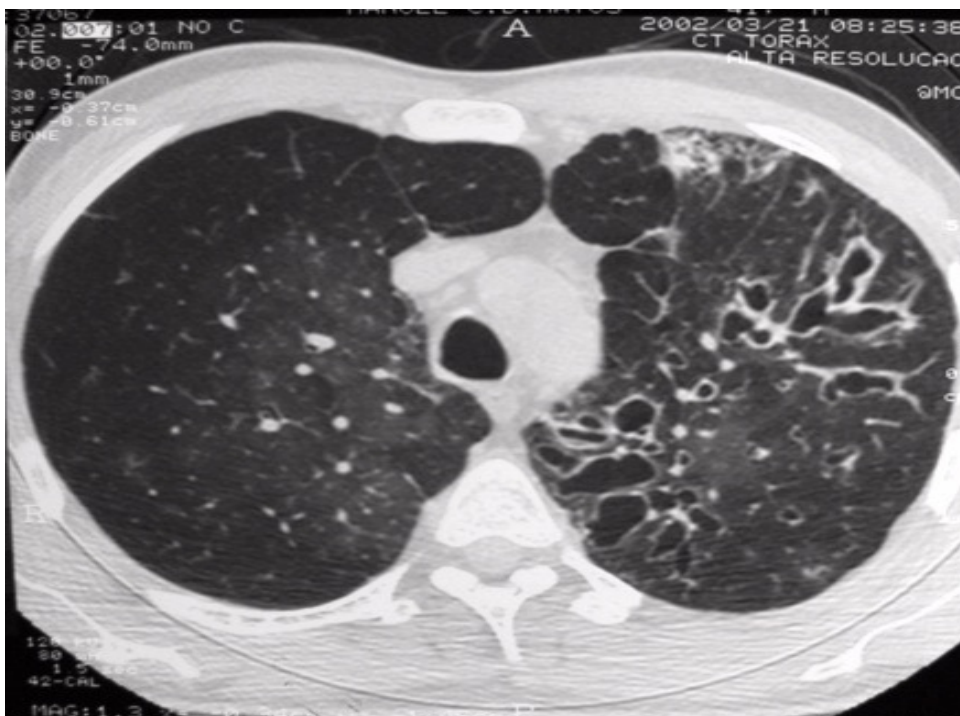
Esta hipótese tem sido discutida em várias publicações [6, 8-9] e há necessidade de se disseminar mais este conceito de dilatação brônquica como um indicador de alterações de pequenas vias aéreas que podem acontecer em muitas situações diferentes de doença, situações estas às vezes tão aparentemente desconectadas, tais como SIDA, fibrose cística (FC), deficiência de alfa-1 antitripsina, doença do enxerto versus hospedeiro, bronquite crônica tabágica grave, deficiência de produção de imunoglobulinas. Todas as condições acima citadas são causas de bronquectasias e é frequente que elas acabem evoluindo para insuficiência respiratória crônica.

### **1.1.2. A Classificação Morfológica das Bronquectasias e suas Implicações**

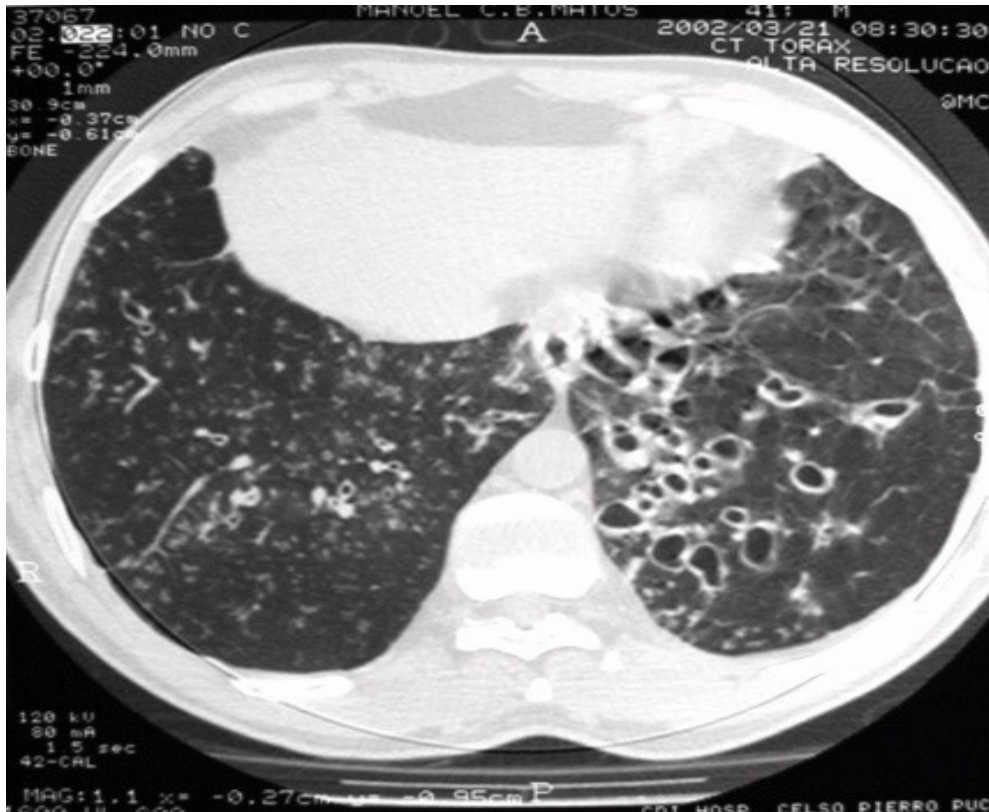
A morfologia anormal do brônquio dilatado é sua característica macroscópica mais marcante, facilmente identificada na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax e classificada em três tipos principais: cilíndrica (Figura 1), varicosa (Figura 2) e sacular (Figura 3).



**Fig 1.** Tomografia Computadorizada (TC) mostrando Bronquectasia Cilíndrica.



**Fig 2.** Tomografia Computadorizada (TC) evidenciando Bronquectasia Varicosa.



**Fig 3.** Tomografia Computadorizada visualizando Bronquectasia Sacular.

Um estudo que correlacionou achados broncográficos prévios com a análise dos mesmos lobos ressecados, revelou que o número de ramificações dos brônquios entre o hilo e a periferia do pulmão diferia de caso para caso e era frequentemente muito menor do que aquele observado em pulmões normais, nos quais se espera de 23 (vinte e três) a 26 (vinte e seis) gerações de brônquios[10-11]. Os casos avaliados puderam ser classificados em três grupos distintos:

- Grupo I: na broncografia, as dilatações encontradas eram pouco pronunciadas, cilíndricas e nelas o contorno da via aérea era bastante regular; o final do brônquio contrastado era abrupto e geométrico e não existia o enchimento de vias aéreas menores; no exame anátomo-patológico o número de

gerações brônquicas identificadas era normal e maior do que o número demonstrado no broncograma, pelo fato de existir uma dificuldade de enchimento de vias aéreas de menor calibre;

➤ Grupo II: na broncografia, os tubos opacificados não tinham regularidade nem na forma, nem no diâmetro, apresentando áreas dilatadas deformadas por pontos de constrição relativa; não existia a progressiva redução do diâmetro da via aérea em direção à periferia e os brônquios terminam em dilatações tortuosas; não havia enchimento de vias aéreas de menor calibre; estas bronquiectasias são chamadas de varicosas por comparação com as dilatações venosas; no exame anátomo-patológico o número de subdivisões brônquicas identificado era variável (menor do que o normal), normalmente maior do que aquele identificado no broncograma;

➤ Grupo III: neste grupo, a dilatação das vias aéreas identificáveis, que aumentaram em direção à periferia, era a principal característica; os brônquios tinham a forma de balões e, muito embora pudessem ser acompanhados até a pleura, apenas quatro gerações de vias aéreas, em média, puderam ser identificadas; tais bronquiectasias são denominadas saculares; foram iguais os números de gerações brônquicas identificados pelo broncograma e pela avaliação anátomo-patológica e, dificilmente maior do que cinco.



### **1.1.3. O Destino dos Brônquios Desaparecidos**

Nas bronquectasias cilíndricas, os brônquios estavam desaparecidos apenas no broncograma, pois o exame da peça mostrou as vias aéreas distais presentes, porém, preenchidas por secreção espessa e amarelada, infiltração celular e edema de parede de brônquios e bronquíolos.

Nas bronquectasias varicosas, foram encontradas em algumas áreas as mesmas alterações descritas para o grupo anterior e, em outras, obliteração por fibrose da luz de brônquios e bronquíolos; existia, entretanto, a possibilidade de identificação de “restos” destes brônquios e bronquíolos além dos limites da via aérea que tinha a luz livre.

Nas bronquectasias saculares, os remanescentes de brônquios e bronquíolos não puderam ter sua continuidade, demonstrada com os brônquios dilatados.

Portanto, nas bronquectasias graves, nas quais se observa dano estrutural irreversível, a dilatação brônquica sistematicamente se acompanha de estenose de vias aéreas distais, com obliteração da luz bronquiolar. Muito embora a dilatação das vias aéreas mais proximais seja o aspecto mais óbvio da doença, é a presença de estenose e obliteração de pequenas vias aéreas a alteração mais crítica em termos de função pulmonar, conhecimento negligenciado durante muitos anos e, posteriormente, recuperado, após a descrição das alterações de pequenas vias aéreas na TCAR, que sistematicamente acompanham ou precedem o achado de dilatações brônquicas[12]. Muitas das doenças que levam a bronquectasias produzem um acometimento difuso dos pulmões. Algumas áreas desenvolvem dilatações brônquicas mais precocemente, no entanto, é comum a identificação de sinais de doença de pequenas vias aéreas no restante dos pulmões.

#### **1.1.4. Fisiopatogenia das Bronquectasias**

Danos estruturais e/ou funcionais sofridos pelos elementos que compõem o delicado e sofisticado processo de depuração do ar inalado, denominado transporte mucociliar, são capazes de desencadear processos de hipersecreção. São exemplos típicos desta situação a FC e a discinesia ciliar, duas doenças hereditárias e, a bronquite crônica tabágica obstrutiva, que faz parte do complexo de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e é uma doença adquirida[13].

Doenças como a FC e a discinesia ciliar apresentam, no decorrer da sua evolução, dilatações brônquicas, que serão observadas em exames de imagem e/ou estudos anátomo-patológicos (biópsia ou necrópsia), enquanto, 50% (cinquenta por cento) dos pacientes portadores de DPOC grave têm bronquectasias detectáveis à TCAR do tórax[14].

Esses pacientes apresentam, como principal sintoma, a hipersecreção pulmonar antes mesmo das dilatações brônquicas serem observadas nos exames de imagem. Com o agravamento da doença, que acontece ao longo do tempo, surgem ainda a dispnéia, o chiado e a limitação para atividades físicas.

A compreensão da fisiopatogenia na discinesia ciliar é relativamente simples: os cílios que não batem ou batem de modo insuficiente ou inadequado diminuem ou impedem o transporte mucociliar, isto faz com que a secreção não transportada fique retida nas pequenas vias aéreas. Essa secreção funciona como meio de cultura para bactérias, as quais não são eliminadas. Sendo o transporte muco ciliar o mais importante para depuração das vias aéreas, surge, nesta região, um novo nicho ecológico, pois, as vias aéreas abaixo da glote são consideradas praticamente estéreis em indivíduos normais. Ocorre, então, uma

colonização crônica, sem chance de ser revertida através da terapêutica atual, ao passo que o uso contínuo de antibióticos apenas reduz a população de bactérias nas pequenas vias aéreas e cavidades bronqueolíticas.

Sabemos que a tosse é capaz de substituir, de modo adequado, o transporte muco ciliar da sexta geração de brônquios para cima, no entanto, a sua eficiência diminui a partir da sétima geração e se torna incapaz de compensar a deficiência ou ausência do transporte muco ciliar da décima sexta e décima sétima geração de brônquios, em direção à periferia do pulmão[15].

Este prejuízo no transporte muco ciliar permite o acúmulo não só de agentes biológicos, mas, também, de substâncias tóxicas variadas[16] e estas, juntamente com agentes biológicos, desencadeiam inflamação. Quanto mais inflamação, mais lesão epitelial, maior a metaplasia secretora e maior o prejuízo do delicado processo de depuração mecânica das vias aéreas. Esta inflamação eventualmente progride em direção à região medular do pulmão e pode acabar destruindo a parede de grandes vias aéreas. Estas últimas, sem seu suporte cartilaginoso, acabam por se transformar em tubos dilatados ou sacos preenchidos por ar e secreção purulenta.

Na maior parte dos casos de bronquectasias, não se consegue definir a etiologia do processo, contudo, parece lógico estender a eles o raciocínio feito para as doenças com defeitos conhecidos. Kang, em 1.995[9], demonstrou a presença de bronquiolite pela TCAR em 75% (setenta e cinco por cento) dos pacientes portadores de bronquectasias de diversas causas e, o exame anatomopatológico dos lobos posteriormente retirados, revelou a presença de bronquiolite associada à bronquectasias em 85% (oitenta e cinco por cento) deles.

Estudo de Roberts e colaboradores[6], publicado em 2.000, avaliou a presença de obstrução ao fluxo aéreo em 100 (cem) pacientes com bronquectasias e correlacionou os achados da espirometria com os dados fornecidos pela análise das TCAR do tórax. Os resultados desse estudo indicaram que a presença e a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo correlacionaram-se à intensidade da atenuação, em mosaico, detectada nos cortes tomográficos, uma indicação de doença de pequenas vias aéreas e, não houve esse tipo de associação com o grau e extensão da dilatação de grandes vias aéreas ou com a intensidade da impactação de muco. Nesses pacientes, a Capacidade Pulmonar Total (CPT) foi de  $99,7 \pm 15,4$  % (pletismografia); o Volume Expiratório no Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>), de  $73 \pm 25,2$ %; a Capacidade Vital Forçada (CVF), teve mediana de 87% (22-127); a relação VEF<sub>1</sub>/CVF teve mediana de 88% (oitenta e oito por cento) (35-132) e; o Volume Residual (VR), de 120% (cento e vinte por cento) (60-288). Ainda, quanto maior e mais extensa a dilatação dos brônquios centrais na tomografia, dilatação esta que constitui o aspecto fundamental para o diagnóstico da síndrome, menos grave mostrou-se a obstrução brônquica, após o controle de outras alterações morfológicas.

Sheehan e colaboradores, em 2.002[17], ao compararem 02 (dois) estudos tomográficos, realizados em pacientes portadores de bronquectasias, com intervalo mínimo de 06 (seis) meses e máximo de 74 (setenta e quatro) meses, concluíram que o melhor indicador de declínio significativo da função pulmonar foi a gravidade do espessamento da parede de vias aéreas centrais, acessíveis à visualização tomográfica, tanto em indivíduos normais, como em doentes, achado este que, aparentemente, contradiz a hipótese de que a lesão inicial e mais importante nas bronquectasias situa-se nas pequenas vias aéreas.

A correlação encontrada entre a espessura da parede de grandes brônquios e as medidas de obstrução ao fluxo aéreo parece surpreendente e também foi observada em indivíduos portadores de DPOC, com predomínio de doença brônquica (brônquite crônica tabágica obstrutiva), nos quais, há muito tempo, já se sabe que o sítio principal de estreitamento de vias aéreas localiza-se nos bronquíolos membranosos de menos de 02 (dois) milímetros de diâmetro[18]. No entanto, estudo mais recente do mesmo grupo[19], mostrou que a porcentagem da área de uma grande via aérea, em corte transversal (imagem facilmente identificável e passível de ser medida com precisão na tomografia computadorizada), que corresponde à espessura da parede, correlacionou-se significativamente com a área da parede de bronquíolos do mesmo paciente, medida em cortes histológicos. Este achado corrobora as observações de Tiddens e colaboradores[20], segundo as quais o espessamento de vias aéreas cartilaginosas relaciona-se à obstrução do fluxo aéreo e à inflamação de pequenas vias aéreas, e isto sugere que um mesmo processo patogênico deve afetar pequenas e grandes vias aéreas em pacientes fumantes susceptíveis à DPOC. Espessamento da parede e redução da luz de grandes vias aéreas, que podem ser identificados pela tomografia, funcionam como indicadores de um processo inflamatório simultâneo em pequenas vias aéreas.

O fato de que a dilatação dos brônquios centrais pode ser apenas a ponta do “iceberg” do problema dos pulmões nas bronquectasias é recorrente na literatura sobre o tema, quer os trabalhos abordem aspectos estruturais da doença, quer a ênfase esteja nas alterações funcionais. Bass e colaboradores [21-22], em 1968, já haviam demonstrado que a redução da ventilação nas bronquectasias, avaliada com cintilografia com Xenônio-133, era disseminada e não estava limitada aos lobos com dilatações brônquicas.

As bronquectasias caracterizam-se, do ponto de vista funcional, por obstrução brônquica difusa e distribuição não homogênea da ventilação e da perfusão nos pulmões[23].

Como qualquer outra doença pulmonar com acometimento difuso das pequenas vias aéreas, a bronquectasia pode evoluir para insuficiência respiratória crônica, cujo mecanismo fisiopatológico básico é a desproporção entre a ventilação e a perfusão nas unidades funcionais do pulmão.

Frequentemente, a capacidade de exercício está comprometida nestes pacientes, por apresentarem uma queixa bastante comum, a dispnéia crônica.

A visualização de alguns brônquios dilatados não necessariamente significa que o paciente tenha uma doença localizada. A tomografia do tórax, com reconstrução de alta resolução, é obrigatória para avaliação do restante dos pulmões e nela é fundamental a busca de sinais diretos e indiretos de acometimento de pequenas vias aéreas. A alteração funcional mais frequente na espirometria de pacientes bronquectásicos é a obstrução, no entanto, a diminuição concomitante da CVF aparece em um número considerável de doentes, especialmente nos mais graves. A insuficiência respiratória crônica acontece na evolução de muitos dos pacientes com bronquectasias, fato que enfatiza a idéia da existência de uma doença difusa de pequenas vias aéreas nesta síndrome.

## 1.2. Fibrose Cística

No começo do Século XX, um padrão de manifestações mórbidas em crianças já tinha sido identificado por patologistas e se caracterizava por uma disfunção generalizada de glândulas endócrinas. Dentre as glândulas acometidas, destacava-se o pâncreas, extensamente destruído, e que tinha sua estrutura normal substituída por fibrose e cistos, alteração denominada fibrose cística do pâncreas.

A FC é a doença hereditária com maior prevalência em indivíduos caucasianos e acomete células de vários órgãos, mas, nem todos os indivíduos com FC expressam alterações fenotípicas na mesma intensidade. Ainda não existe cura para a FC, entretanto, com o avanço das pesquisas sobre fisiopatogenia nas duas últimas décadas, houve mudanças nos tratamentos destes pacientes, que levaram a um aumento da sobrevida.

Também conhecida como mucoviscidose, a FC é uma doença autossômica recessiva, crônica, com manifestações sistêmicas, comprometendo os sistemas: respiratório, digestório e reprodutor [24].

Foi descrita pela primeira vez pelo pediatra suíço Fanconi, como pâncreas fibroso e bronquectasia, em 1936. Dois anos mais tarde, Doroty Andersen descreveu as características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas da FC e, em 1946, Farber e Glanzmann, criaram o termo mucoviscidose[25].

Observações posteriores revelaram uma concentração da doença em determinadas famílias e se sugeriu, então, um provável defeito genético como causa primária do processo.

A FC é desordem hereditária autossômica recessiva, mais letal na população caucasiana, sendo que sua incidência varia de acordo com as etnias. A estimativa da doença pode variar de (1:2000 ou 1:8000), em cada 2000 (dois mil) a 5000 (cinco mil) nascidos vivos, em países da Europa, Estados Unidos e Canadá. No mundo todo, a doença acomete aproximadamente 60.000 (sessenta mil) indivíduos, estimativa de 2003[26].

No Brasil, a incidência na região sul assemelha-se à população caucasiana do centro da Europa, porém, em outras regiões do País, diminui para 01 (um) em cada 10.000 (dez mil) nascidos vivos[27-28].

Uma onda de calor, em 1.948, na cidade de Nova Iorque, fez aparecer um fato importante a respeito dos portadores de fibrose cística, que é a sua acentuada intolerância ao calor[29].

Paul di Sant'Agnese [30], ao estudar a composição do suor de pacientes com fibrose cística e de controles normais, encontrou concentração maior de Cloro (Cl), Sódio (Na) e Potássio (K) nos doentes. Esta informação foi recebida com descrédito pela comunidade científica da época, pois não havia aparentemente nenhuma correlação do achado com a fisiopatogenia da doença, apesar do fato de que o pesquisador conseguiu demonstrar a constância desta diferença, quando ampliou sua casuística.

Gibson e Cook [31], em 1.959, propuseram uma técnica mais fácil e segura de se obter suor dos indivíduos, nos quais se pesquisava o diagnóstico de fibrose cística: a estimulação, com um agente colinérgico, de uma pequena área da pele, agente esse que tinha sua administração incrementada por iontoforese. Iontoforeses é o nome que se dá a um método de introdução de radicais químicos nos tecidos, por meio de um campo elétrico, produzido por uma corrente unidirecional.



Em 1.981, Knowles e colaboradores[32], mediram a diferença de potencial do epitélio respiratório do nariz (um eletrodo sobre epitélio nasal e um eletrodo, colocado no antebraço, numa região discretamente escarificada da pele, de modo a deixá-lo em contato com líquido extra-celular) e, demonstraram que o epitélio nasal de fibrocísticos era muito mais negativo do que o mesmo epitélio de indivíduos normais.

Quinton e Bijman[33], em 1983, também encontraram diferença de potencial muito mais negativa no suor estimulado de pacientes fibrocísticos e concluíram que este predomínio de cargas negativas devia-se à deficiente absorção de Cl nos dutos das glândulas sudoríparas, a partir do filtrado inicial dos ácinos das mesmas glândulas. A reabsorção muito menor de Cl em relação à absorção de Na, produzia um predomínio de cargas negativas no suor e apontava para uma impermeabilidade ao Cl do epitélio dos dutos das glândulas sudoríparas.

O conhecimento sobre as alterações encontradas nos pacientes portadores de fibrose cística, até este momento da história, produziram duas teorias conflitantes para sua fisiopatogenia, e este conflito não terminou com a descoberta e clonagem do gene, cujas mutações causam a doença, na Década de 80 (oitenta), do Século passado[34-35].

O gene da FC localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no locus q31. É formado por 250Kb (duzentos e cinquenta quilobases) de DNA, com 27 (vinte e sete) exons, e tem a propriedade de codificar um RNAm de 6,5Kbs (seis quilobases e meio), que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1.480 (um mil quatrocentos e oitenta) aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Esta também é conhecida como canal de Cl, é sintetizada no núcleo, sofre maturação em organelas citoplasmáticas (fosforização e

glicosilação), localizando-se na membrana apical das células. A CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de Cl, Na e água. Algumas centenas de mutações foram descritas no gene da FC, porém, a mais frequente delas ocorre por uma deleção de 03 (três) pares de bases, acarretando a perda de um aminoácido (fenilalanina) na posição 508 ( $\Delta F508$ ) da proteína CFTR, o que impede o seu funcionamento adequado[28].

Normalmente, a CFTR é expressa na superfície das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor. A ausência de atividade do canal de Cl (CFTR) na superfície epitelial é uma característica do diagnóstico de FC.

Nos pacientes com fibrose cística, a função deficiente da CFTR impede a absorção do Cl nas glândulas sudoríparas e também não estimula a absorção do Na, já que nesta região o funcionamento da CFTR tem um papel regulador da abertura do canal de Na. O resultado destas disfunções é a produção de um suor que tem as mesmas concentrações iônicas do líquido extracelular muito maiores que as concentrações encontradas no suor normal. Essas concentrações elevadas de eletrólitos no suor explicam a intolerância dos pacientes com fibrose cística ao calor, que é um mecanismo fundamental de regulação da temperatura, porquanto, a excreção de água livre pelas glândulas sudoríparas (passível de ser evaporada) fica muito prejudicada e também a síndrome da perda salina, pela falta de reabsorção de eletrólitos nos túbulos das glândulas sudoríparas.

No epitélio respiratório, a CFTR transporta Cl para a luz das vias aéreas. A saída do Cl desencadeia a movimentação de Na pela via intercelular também para a luz da via aérea, de modo a manter o equilíbrio necessário de cargas elétricas na região. A

movimentação de CL e de Na para o meio externo arrasta água, por gerar forças osmóticas e, esta água, incorpora-se ao líquido superficial das vias aéreas (LSVA).

A ausência de atividade ou funcionamento parcial da CFTR, provocada pela presença de 02 (dois) alelos com mutações no gene da FC, causa redução na excreção do Cl e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de Na para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula, por ação osmótica. Devido a este processo, ocorre a desidratação das secreções mucosas e o aumento da adesividade, favorecendo a obstrução de vias aéreas e dos ductos glandulares, acompanhada de reação inflamatória e posterior processo de fibrose [13, 28, 36].

O funcionamento dos canais de Na e de Cl, no epitélio respiratório, regula a quantidade de água do LSVA. Na fibrose cística, a CFTR funciona pouco ou, não funciona, no transporte de Cl e, além disso, também não exerce seu papel modulador sobre o transporte de Na. No epitélio respiratório, o acionamento da CFTR inibe a abertura do canal de Na. Estas duas ações colaboram na manutenção do volume adequado de água do LSVA.

Assim, a doença pulmonar torna-se uma característica marcante em grande parte dos pacientes com FC, levando ao acúmulo de secreção pulmonar e infecções recorrentes.

A mutação denominada  $\Delta F508$  aparece em 70% (setenta por cento) dos cromossomos dos indivíduos portadores de fibrose cística e que apresentam a síndrome completa (infecções respiratórias e acometimento do trato gastrintestinal[37], muito embora, mais de mil outras mutações já tenham sido identificadas. Elas são classificadas em grupos, de acordo com o prejuízo que provocam no processo de síntese, conjugação, transporte e incorporação à membrana celular da CFTR. Muitos são também os fenótipos possíveis da fibrose cística: desde a forma completa, com o acometimento de vários

sistemas e aparelhos; até formas bastante restritas, como por exemplo, a agenesia do ducto deferente como única manifestação da doença.

Trabalhos experimentais demonstraram que o LSVA, em indivíduos normais, é isotônico em relação ao líquido extracelular e, surpreendentemente, também isotônico nos indivíduos portadores de fibrose cística[13, 38]. O prejuízo do transporte mucociliar, observado na fibrose cística, deve-se a uma redução no volume de água do LSVA. Perdas acentuadas de água no LSVA fazem com que o líquido periciliar diminua, prejudicando o batimento dos cílios e aproxima o gel da superfície das células, fator que propicia a adesão do muco às membranas celulares.

O muco é normalmente encontrado em todo o trato respiratório, desde as vias aéreas superiores até as vias aéreas inferiores. Os dois mecanismos de limpeza das vias aéreas são: o *clearance* mucociliar e a tosse eficaz, sendo que o *clearance* mucociliar é o mecanismo de defesa primária das vias aéreas e se encontra diminuído na FC pela desidratação das secreções respiratórias e pelo aumento da adesividade.

A deficiência do transporte mucociliar é relativamente compensada pela tosse nas vias aéreas mais centrais, até a sexta geração de brônquios. A partir da sétima geração de brônquios, a tosse começa a perder eficiência e, além da décima quinta geração, ela não consegue retirar a secreção das pequenas vias aéreas[39]. O líquido superficial das vias aéreas, carregado de partículas de impurezas e agentes tóxicos químicos e biológicos, fica assim retido nos espaços aéreos periféricos do pulmão e sua contaminação lesa o epitélio e desencadeia um processo inflamatório que nunca mais desaparecerá da região.

A secreção retida nas pequenas vias aéreas sofre um processo de colonização bacteriana crônica e a flora que se estabelece neste novo nicho ecológico é polimicrobiana,

complexa e de dinâmica ainda pouco compreendida[40]. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* são frequentes nas lesões pulmonares iniciais e/ou mais leves. À medida que a doença pulmonar evolui no tempo ou se agrava, bactérias Gram negativas, em especial, a *Pseudomonas aeruginosa*, aparecem nas secreções respiratórias, de forma intermitente nas primeiras identificações e, posteriormente, de modo mais constante.

De acordo com Ribeiro[27-28], a FC é uma desordem generalizada das glândulas exócrinas, sendo que o diagnóstico deveria ser realizado por ordem de especificidade: primeiro, pelo achado de duas mutações no gene da FC; segundo, por dois testes do suor alterados e; terceiro, pela presença de, pelo menos, uma das seguintes manifestações clínicas:

- doença pulmonar obstrutiva/ supurativa ou sinusal crônica;
- insuficiência pancreática exócrina crônica;
- história familiar de FC;
- triagem neonatal pelo método de tripsina imunorreativa, a qual está sendo implantada em nosso meio ou, da medida da diferença de potencial na mucosa nasal, sendo este um método pouco difundido na rotina diagnóstica.

Muito embora a maioria dos casos de fibrose cística seja usualmente diagnosticada em idade bastante precoce (70% ao redor de um ano de vida)[41], o diagnóstico em adultos tem aumentado com frequência. Vários adultos, com doença restrita ao pulmão, não apresentam as mutações mais frequentes em crianças com a doença, sendo que suas mutações são raras ou desconhecidas, só passíveis de demonstração por meio do

sequenciamento do gene da proteína CFTR. Por esta razão, o diagnóstico genético da doença fica prejudicado nesta população de pacientes.

Os critérios diagnósticos são os mesmos em adultos e crianças[42]. A presença de doença crônica dos seios da face e pulmões em indivíduos não fumantes deve levar o médico a pesquisar a possibilidade de fibrose cística.

O teste de suor continua sendo o teste específico mais confiável para o diagnóstico da FC. Nesta década, em que houve um avanço do conhecimento genético do grande número de mutações do gene CFTR, a confirmação do diagnóstico pelo teste genético é limitada e o fundamento do diagnóstico é o teste do suor[25].

Portanto, o teste do suor, padronizado por Gibson e Cook [31], em 1.959, ainda é considerado padrão áureo para o diagnóstico de FC, pela alta sensibilidade e especificidade (> 95%), além de ser um método não invasivo e de baixo custo[27-28].

O transporte de íon anormal, consistente com a FC, é demonstrado por altas concentrações de Na e Cl no suor. O Cl fornece mais acurácia que a análise de Na, logo, muitos centros usam níveis de Na somente como um controle, isto é, muita diferença no resultado entre os dois eletrólitos indica um erro em alguma etapa do teste. Pacientes com FC teriam, proporcionalmente, altos valores para ambos eletrólitos, com uma diferença usual de 15mmol/L (quinze milimol por litro)[25].

As seguintes definições são recomendadas para a interpretação dos eletrólitos do suor: a concentração de Cl no suor maior 60 mmol/L (sessenta milimol por litro), suporta o diagnóstico de FC; a concentração intermediária de CL entre 40 – 60 mmol/L (quarenta e sessenta milimol por litro) é sugestiva, mas não diagnóstica de FC; a concentração de CL

menor que 40 mmol/L (quarenta milimol) é normal e há uma baixa probabilidade de FC[25].

Indivíduos suspeitos de terem fibrose cística, mas que apresentam CI no suor, limítrofe ou normal, devem ser submetidos a análises genéticas para identificar mutações da CFTR. No entanto, a sensibilidade destes testes é limitada, pelo fato de serem pesquisadas apenas algumas das mais de 1.000 (mil) identificadas. Além disso, pacientes diagnosticados na vida adulta tem maior probabilidade de serem portadores de mutações infrequentes ou não descritas[16], fato que deixa o diagnóstico genético mais incerto ainda.

A medida da diferença de potencial do epitélio nasal está, ainda, restrita a centros de pesquisas, pelo fato de ser bastante trabalhosa, exigir padronização técnica rigorosa e experiência de quem aplica o teste.

O sítio primário da lesão pulmonar na fibrose cística são as pequenas vias aéreas (bronquíolos com dois milímetros de diâmetro ou menos)[26]. Como em outras doenças de vias aéreas, a estase de muco, a persistência e proliferação de bactérias e, a consequente inflamação crônica dos bronquíolos, são as principais responsáveis pela deterioração da função pulmonar na fibrose cística.

Em uma população de 54 (cinquenta e quatro) indivíduos adultos portadores de fibrose cística[43], 49% (quarenta e nove por cento), dos quais começaram a ter sintomas respiratórios após os 18 (dezoito) anos de idade, a espirometria mostrou 67% (sessenta e sete por cento) deles com obstrução ao fluxo aéreo (6% obstrução leve, 72% obstrução moderada e 22% obstrução grave). Vinte e quatro pacientes (47%) eram portadores de obstrução e diminuição concomitante da capacidade vital forçada, uma associação

frequentemente observada em pacientes com DPOC grave e também em bronquectásicos de quaisquer etiologias.

Pacientes com fibrose cística, diagnosticada na vida adulta, normalmente procuram o médico com queixa de tosse produtiva crônica e infecções de repetição e podem ser enquadrados como portadores de bronquectasia idiopática ou pós-infecciosa. Muitas vezes os sintomas existem desde a infância[43].

Atualmente, com os avanços nos estudos e pesquisas, mostrou-se um melhor prognóstico, sobretudo nas últimas quatro décadas.



### 1.3. Bases Fisiológicas da Capnografia Volumétrica

O estabelecimento de correlações entre alterações estruturais e repercussões funcionais no pulmão é bastante difícil e, vários autores têm tentado explorá-las por meio de estudos de eliminação de gases inertes, tal como o *wash-out* do dióxido de nitrogênio ( $N_2$ ) após inalação de oxigênio a 100% (cem por cento)[44-45]. Nesta técnica, especialmente se for empregado o método das múltiplas respirações, pode-se antecipar o desenvolvimento de hipercapnia, se a ela forem submetidos pacientes com insuficiência respiratória crônica grave. O capnograma volumétrico talvez represente uma alternativa nesta procura de vínculos entre danos estruturais e alterações funcionais. Ele produz uma curva a partir da medida da concentração ou fração expirada de  $CO_2$ , representada na ordenada de um gráfico, contra valores simultaneamente medidos de volumes expirados, durante um ciclo respiratório único, representados na abscissa. O traçado desta curva é tipicamente dividido em 03 (três) fases: na primeira (Fase 1), aparece a representação da eliminação do ar das grandes vias aéreas, na qual a concentração de  $CO_2$  é próxima de zero ou zero; na segunda (Fase 2), tem uma configuração transicional, caracterizada por um aumento abrupto da concentração de  $CO_2$ , à medida que o ar dos alvéolos mais proximais começa a se misturar ao ar do espaço morto anatômico e; na terceira (Fase 3), também chamada de Fase do Platô Alveolar (*Slope 3*), acontece a eliminação do gás contido na grande massa de alvéolos do parênquima pulmonar e, a maior parte do  $CO_2$  de cada ciclo respiratório é expelida nesta fase. Apesar da Fase 3 constituir um platô, facilmente identificável em pessoas normais, existe nela um discreto aumento linear na concentração do  $CO_2$  expirado, à medida que se completa a exalação.

Schwardt e colaboradores[46], propuseram um método de recuperação de informações sobre as dimensões dos espaços aéreos distais e sobre as propriedades de transporte de gases, a partir do espirograma volumétrico de CO<sub>2</sub> em indivíduos saudáveis e em pacientes portadores de DPOC. As dimensões das diversas estruturas pulmonares utilizadas foram aquelas propostas por Weibel[47], Hansen e Ampaya[48], que especificaram o comprimento dos espaços aéreos, seu diâmetro e a área de secção transversa total em cada uma das 23 (vinte e três) ou 26 (vinte e seis) gerações(**z**) que começam sua bifurcação a partir da faringe, laringe e traquéia (já que todas estas regiões contribuem para o espaço morto anatômico), onde **z**=0 e terminam na mais periférica das gerações alveolizadas (23 ou 26), dependendo do estudo utilizado, ou Weibel[47] ou Hansen[48]. A combinação dos dados obtidos em medidas reais, com a simulação em computador dos valores numéricos do transporte de CO<sub>2</sub>, permitiu o desenvolvimento de um método computadorizado de análise do espirograma de CO<sub>2</sub> capaz de estimar a perda de tecido alveolizado e a limitação do transporte de gases no enfisema. Conseguiu determinar os efeitos da variação da morfometria acinar na forma da Fase 3, do espirograma volumétrico de CO<sub>2</sub>.

Estudos anteriores do mesmo grupo[49] já haviam demonstrado que volume corrente pequeno, redução na área de secção transversal de espaços aéreos distais e quaisquer outras alterações que também produzissem uma diminuição na área de interface entre o volume corrente novo que chega e o volume de gás já presente no pulmão (CRF), produzem um aumento da inclinação da Fase 3. Por outro lado, variações no conteúdo venoso misto de CO<sub>2</sub> e no débito cardíaco, afetam fortemente a altura da Fase 3, mas, não

sua inclinação. Trabalhos mais recentes levantaram à possibilidade de que um aumento do espaço morto fisiológico pode diminuir a altura da Fase 3[50-51].

Schwardt e colaboradores[46, 49], chegaram a uma conclusão importante, de que a redução na área total de secção transversal dos espaços aéreos periféricos, quando combinada com um aumento do comprimento a ser percorrido pelo CO<sub>2</sub>, até atingir a boca, a fim de manter os volumes movimentados semelhantes, causa um aumento da inclinação da Fase 3.

Para uma compreensão melhor deste fenômeno, poder-se-ia afirmar que só nos últimos mililitros do ar expirado, é que aumentaria, de modo acentuado, a quantidade eliminada de CO<sub>2</sub>. Algo assim como uma “poda” de ramos mais precocemente alveolizados, e que garantiriam uma eliminação precoce de CO<sub>2</sub> logo nos primeiros mililitros da Fase 3.

No entanto, o enfisema pode não ser o modelo mais exuberante desta alteração, já que a “poda” de ramificações é bem periférica. Nas bronquectasias difusas, na maioria das vezes, a redução de ramos acontece tanto na periferia, pela bronquiolite constrictiva, como nas regiões mais proximais. Há vários casos, nos quais se consegue determinar apenas algumas das 23 (vinte e três) ou 26 (vinte e seis) gerações brônquicas do pulmão normal, seja em biópsias ou necrópsias ou, então, em broncografias e/ou tomografias computadorizadas.

Reid[8], em estudo de 1.950, relatou a identificação de apenas 04 (quatro) gerações de brônquios em pulmões de pacientes com bronquectasias císticas.

Ream e colaboradores[52], fazendo capnografia volumétrica em crianças de 05 (cinco) meses a 18 (dezoito) anos de idade, conseguiram demonstrar que aumentos na

secção transversal dos espaços aéreos alveolizados com o crescimento dos pulmões acompanha-se de uma redução na inclinação da Fase 3, fato que torna mais fácil a identificação de um platô na referida fase. Nas bronquectasias, a obliteração de pequenas vias aéreas pode fazer desaparecer extensas áreas alveolizadas e, deste modo, aumentar a inclinação da Fase 3. Em 1.917, Krogh e Lindhard[53], já traziam para discussão, a idéia de que a propagação de gases nos espaços aéreos não poderia ser alcançada apenas por convecção, pelo fato de os pulmões serem abertos em apenas um dos lados. Portanto, a difusão química tinha que desempenhar algum papel no deslocamento dos gases dentro dos pulmões. O modelo de Rauwerda, de 1.946, citado por Visser e colaboradores[54], supunha que a mistura dos gases era completa e utilizava um esquema de um só alvéolo, para previsão de situações em estudos das trocas gasosas. Nessas simulações, não haveria necessidade de um segundo compartimento, no qual a mistura gasosa fosse não homogênea. A medida de concentrações de gases, durante a expiração, feita em função do tempo, deveria, obrigatoriamente, sair do zero e subir, de forma quase instantânea, para um platô alveolar. Na prática, no entanto, a concentração sobe muito mais lentamente e esta subida corresponde à Fase 2 do capnograma, já referida anteriormente. Este fato forçou a introdução de uma adaptação no modelo de Rauwerda[54].

Outro achado em medidas reais tornou a compreensão do fenômeno do deslocamento de gases no pulmão ainda mais difícil, pois, um platô alveolar absolutamente horizontal é raramente encontrado: com maior frequência detecta-se uma concentração alveolar lentamente crescente, mesmo em indivíduos normais. Para explicar esta forma da Fase 3, tornou-se necessário lançar mão de outro modelo, com pelo menos dois compartimentos em paralelo e, associá-lo ao conceito de constante de tempo, que

representa o tempo necessário para o enchimento a partir da capacidade residual funcional ou, o esvaziamento até a capacidade residual funcional das diferentes unidades alveolares.

Influem diretamente na constante de tempo, a resistência ao fluxo aéreo nas vias aéreas de condução dos gases e a complacência dos alvéolos. Imaginem-se dois alvéolos, A e B, nos quais a resistência ao fluxo aéreo em A é normal e, em B, é aumentada. A concentração de um gás ao final da inspiração é maior em B do que em A (gás teste aparece mais diluído pela inspiração em A, onde o fluxo é maior). O alvéolo A esvazia antes do alvéolo B (porque o fluxo é mais fácil a partir de A) e, portanto, a concentração menor de A aparece antes no capnograma e a inclinação do platô é levemente positiva. Se os alvéolos A e B diferissem em complacência e tivessem resistências iguais, o alvéolo com menor complacência esvaziaria mais rapidamente e, como ele teria maior concentração do gás testado (pelo fato de ter menor ventilação), a inclinação da curva seria negativa[54].

A atribuição da inclinação positiva da Fase 3 do capnograma ao esvaziamento alveolar heterogêneo, causado por constantes de tempo diferentes, em razão de variações na resistência ao fluxo aéreo, pode ser questionada se forem considerados alguns fatos fisiológicos importantes:

- (a) - a concentração de um gás nos espaços aéreos, nos quais há deslocamento de gás por diferença de pressão, pode ser suposta como homogênea num plano perpendicular à direção do fluxo, porém, deve mudar gradualmente na direção do fluxo, em razão do comprimento variável dos caminhos a serem percorridos pelo gás até uma unidade alveolar (no caso de um fluxo inspiratório) ou, a partir de uma unidade alveolar (no caso de um fluxo expiratório). Estes caminhos de dimensões variáveis existem em razão

do modelo de construção do pulmão: ramificação por dicotomia dos espaços aéreos até terminar nos aglomerados alveolares dos ácinos, de modo a ocupar totalmente o volume da caixa torácica; este já é um motivo para heterogeneidade nas medidas de concentrações de gases;

(b) - o aumento rápido da secção transversal dos espaços aéreos na zona respiratória do pulmão (região de trocas gasosas), faz cair acentuadamente a velocidade linear (não há propriamente um “fluxo” de gás nesta região) e aumentar a importância da difusão molecular no deslocamento dos gases. Muir[55], situou esta zona de transição ao redor da 15<sup>a</sup> (décima quinta) geração de brônquios e, Cumming e colaboradores[56], deram o nome de “Frente Estática” a esta zona, onde os dois movimentos, por convecção e por difusão, equilibram-se (a convecção diminui e a difusão aumenta). Deve ser enfatizado o fato de que a “Frente Estática” ocorre em uma região onde a resistência ao fluxo de ar cai drasticamente, em razão do aumento da secção transversal dos espaços aéreos, de tal modo que apenas as diferenças de complacência podem ser responsabilizadas por heterogeneidades regionais relacionadas às constantes de tempo.

A assimetria no padrão de ramificação das vias aéreas intraacinares pode resultar em uma distribuição não homogênea das concentrações do gás que está sendo analisado. Assim, as propriedades da curva de concentração de gases expirados podem ser explicadas a partir do padrão de eliminação do gás de locais com diferentes concentrações. Diferenças de concentração importantes entre partes do ácino distais à “Frente Estática” são improváveis de acontecer, em razão da extrema eficiência da mistura por difusão. Portanto,

as partes do ácino, onde está localizada a “Frente Estática” e outros espaços aéreos de condução do gás, devem então ser considerados como sítio provável localização das heterogeneidades.

A ramificação assimétrica da árvore brônquica produz unidades paralelas (ácinos), que diferem em comprimento axial e no volume, e esta assimetria explica a inclinação positiva discreta do platô alveolar, na Fase 3 do capnograma, na maioria das pessoas normais. Nas bronquectasias, existe, provavelmente, uma acentuação desta assimetria, que será maior, quanto mais grave e difusa a doença[57].

A  $P_{et}CO_2$ , expressa a concentração média do  $CO_2$  no ar alveolar e, portanto, é equivalente à pressão parcial de  $CO_2$  no sangue arterial ( $PaCO_2$ ), visto que é pouco significativo o gradiente de  $PCO_2$  entre o gás alveolar e o sangue arterial em indivíduos normais. Nestes, este gradiente é a o redor de 02 (dois) mmHg, não ultrapassando 05 (cinco) mmHg.

Um dos primeiros aparelhos para graduar os níveis da  $P_{et}CO_2$  foi introduzido em 1943, para monitorizar a ventilação alveolar durante a anestesia. Mas, seu uso fora do Centro Cirúrgico é fato recente[58]. Após a introdução da oximetria de pulso, na Década de 80 (oitenta), seu uso vem sendo estendido do Centro Cirúrgico para outras Enfermarias. A utilidade imediata da capnometria, está na possibilidade de monitorização, a cada ciclo respiratório, da  $P_{et}CO_2$ . Esta monitorização pode ser feita de duas formas: pela capnometria, que é definida como sendo a medida numérica da concentração de  $CO_2$  ao final de um ciclo expiratório[59-61] e; a capnografia, que é o registro gráfico da fração de  $CO_2$  expirado em função do tempo (espirograma) ou, em função do volume (capnografia volumétrica). O traçado de capnografia volumétrica é chamado capnograma[61]. O volume

expirado é determinado por conversão analógico-digital do sinal de fluxo e a sua integração em função do tempo. O sinal de fluxo é obtido por um pneumotacógrafo, como descrito por FLEISCH[62]. O princípio da medida do fluxo com o pneumotacógrafo, é a correlação linear que existe entre o fluxo e a pressão diferencial, gerada por um fluxo que passa por uma resistência fixa e conhecida (MANUAL DO USUÁRIO CO<sub>2</sub>SMO PLUS DX 8100, 1999)[63].

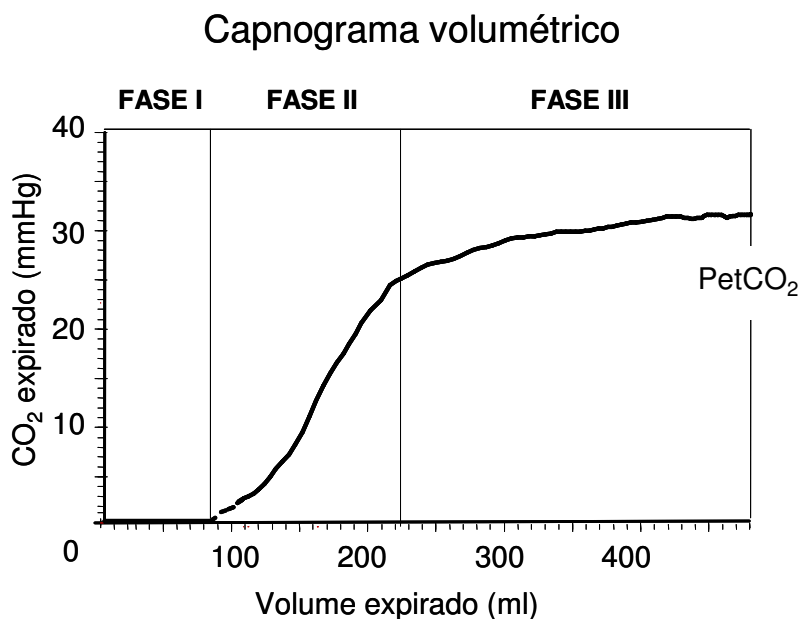
### 1.3.1 - Identificação das fases do capnograma volumétrico

As fases da capnografia (Figura 4) são determinadas por um programa (*Analysis Plus - Novamatrix*®), com base nos seguintes critérios:

- FASE 1: inicia-se quando a mudança do fluxo é detectada pelo pneumotacógrafo, indicando o início da expiração, e termina quando a concentração de CO<sub>2</sub>, no ar expirado, aumenta 0,1% acima da linha de base;
- FASE 2: tem início quando a concentração de CO<sub>2</sub>, no ar expirado, aumenta 0,1% acima da linha de base. A inclinação da reta derivada da Fase mais ascendente (*Slope 2*) é calculada em cada ponto sucessivo da curva, por conversão analógico-digital, no momento de aquisição dos dados, até que estes sejam consistentes com o *Slope* máximo. O término da Fase 2 é determinado pela intersecção das retas de inclinação previstas para as Fases 2 e 3 (*Slope 2 e Slope 3*) e;
- FASE 3: esta se inicia na intersecção das retas da Fase 2 e da Fase 3 e termina ao final da expiração, quando o pneumotacógrafo reconhece a



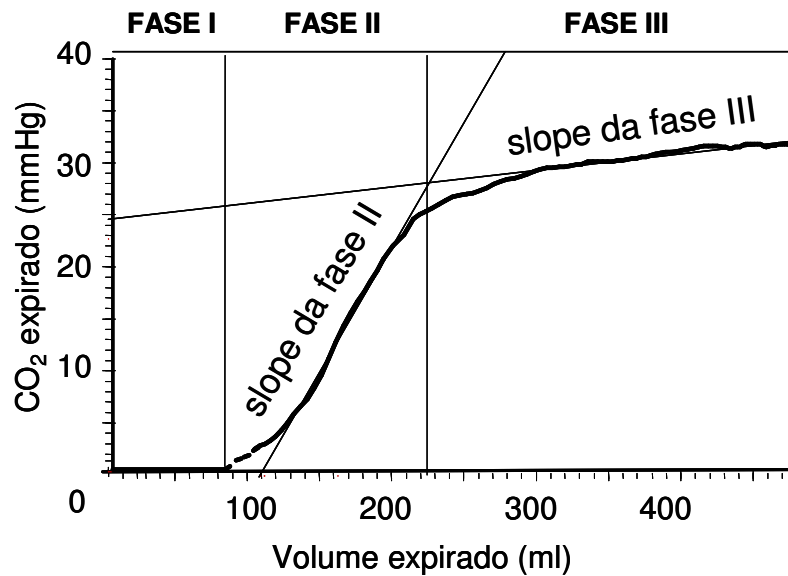
mudança do fluxo. A inclinação (*Slope*) da Fase 3 é a regressão linear derivada pelo método dos mínimos quadrados, utilizando todos os pontos obtidos entre 50% (cinquenta por cento) e 70% (setenta por cento) do capnograma (Figura 5).



**Fig. 4** - Fases do Capnograma Volumétrico.

OBS: Notar que a pressão parcial do gás carbônico está relacionada com o volume expirado e não com o tempo. São identificadas as a três fases do capnograma. A Fase 2 representa a transição do gás exalado entre as vias aéreas e os alvéolos. A Fase 3 expressa o CO<sub>2</sub> do gás alveolar.

## Capnograma volumétrico



**Fig. 5** - Retas de Inclinação do Capnograma Volumétrico.

OBS: A inclinação da reta derivada da fase mais ascendente (*Slope 2*) é calculada em cada ponto sucessivo da curva por conversão analógico-digital, no momento de aquisição dos dados, até que estes sejam consistentes com o *Slope* máximo. O término da Fase 2 é determinado pela intersecção das retas de inclinação previstas para as fases 2 e 3 (*Slope 2* e *Slope 3*).



***2- OBJETIVOS***

### **Objetivo Geral**

Este trabalho teve como objetivo geral submeter pacientes portadores de bronquectasias, relacionadas ou não à fibrose cística, à capnografia volumétrica, para observar o comportamento de algumas medidas fornecidas pelo aparelho nesta situação de doença.

### **Objetivos Específicos**

Mais especificamente, interessava analisar o comportamento da variável “*Slope* da Fase 3” (Slp3) e das medidas relacionadas à caracterização do padrão ventilatório (frequência e tempo expiratório), nos pacientes bronquectásicos em comparação aos valores obtidos em pacientes normais.



### ***3- CASUÍSTICA E MÉTODOS***

Participaram do estudo, 24 (vinte e quatro) pacientes com Fibrose Cística, sendo 09 (nove) pacientes masculinos e 15 (quinze) pacientes femininos, o grupo de não fibrocísticos com bronquectasias idiopáticas, formado por 21 (vinte e um) pacientes, sendo 09 (nove) masculinos e 12 (doze) femininos que frequentam o ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Unicamp (HC). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Informado (TCI), autorizando a utilização dos resultados obtidos nesse estudo que, inclusive, teve Projeto apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), com aprovação no ano de 2002, sob número 366/2002 (este projeto em questão é um dos vários que já foram realizados com pacientes bronquectásicos, fibrocísticos ou não).

O diagnóstico de FC foi baseado em 02 (dois) testes de suor, com concentrações de Cl alteradas, os quais foram realizados pelo método de iontoforese por pilocarpina. Os pacientes com bronquectasias foram assim diagnosticados por apresentarem produção crônica de secreção e, tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR), demonstrando dilatações brônquicas em mais de 02 (dois) segmentos pulmonares[64].

Os testes espirométricos foram feitos em um equipamento *AM4000 PC-Anamed® Spirometer*, tendo sido analisados os seguintes valores: (a) Capacidade Vital Forçada (CVF); (b) Volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e; (c) Capacidade Vital forçada/Volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $CVF/VEF_1$ ).

Para o exame de Capnografia Volumétrica utilizou-se um aparelho *CO<sub>2</sub>SMOS Plus Analyser® (Respironics, Murriss ville, PA)*, e cada paciente teve, em média, 50 (cinquenta) ciclos respiratórios monitorados; o paciente permanecia em posição sentada, respirando confortavelmente; foi feita a oclusão das narinas para que o paciente respirasse

exclusivamente pela boca, sem escape de ar. Se fosse necessário o paciente poderia parar, retirar o bucal e depois retomar o exame, a cada ciclo respiratório foram mensurados os valores:  $V_e$  – Volume Expiratório, depois normalizado para o peso; PEF – Pico de Fluxo Expiratório;  $VCO_2$  - Volume de  $CO_2$  Expirado; P3Slop, depois normalizada para o volume corrente expirado –  $P3Slop/Volume$  expirado;  $T_e$  – Tempo Expiratório.

O Grupo Controle foi composto por 114 (cento e quatorze) pacientes voluntários, freqüentadores do HC UNICAMP (entre funcionários, residentes e docentes) sem antecedentes de doença respiratória, não fumantes com hábitos de vida saudável. Calculou-se a média dos valores capnográficos para os 03 (três) grupos (FC, BQ e Grupo Controle). Para completar a análise, todos os pacientes tiveram suas variáveis capnográficas comparadas com o Grupo Controle. As variáveis espirométricas e capnográficas foram comparadas por meio de testes apropriados (*Wilcoxon* e teste *Student t*), sendo que somente foram consideradas significativas diferenças com  $p < 0,05$ .



## ***4- RESULTADOS***



A tabela 1 mostra a comparação estatística das variáveis capnográficas e espirométricas entre os grupos estudados.

**Tabela 1.** Comparação das Variáveis da Capnografia e Espirometria entre os Grupos controle (n=114), fibrocísticos (n=24), bronquectásicos (n=21) e todos os pacientes (n=45).

	<b>Grupo Controle X Bronquectasia</b>	<b>Grupo Controle X Fibrose Cística</b>	<b>Todos Pacientes X Grupo Controle</b>	<b>Bronquectasia X Fibrose Cística</b>
	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> *
<b>Ve/Kg</b>	0,0362	0,0279	0,0048	0,8735
<b>PEF</b>	0,8818	0,9933	0,9193	0,9130
<b>VCO<sub>2</sub></b>	0,0002	0,0580	0,0003	0,1687
<b>P3Slp/Ve</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,4294
<b>Te</b>	0,0072	< 0,0001	< 0,0001	0,0837
<b>FR</b>	0,0036	< 0,0001	< 0,0001	0,1130
<b>SpO<sub>2</sub></b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,4666
<b>FVC</b>				0,6460
<b>FEV<sub>1</sub></b>				0,3040
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>				0,2090

FR- Frequência Respiratória;

SpO<sub>2</sub> – Saturação de pulso de Oxigênio;

Ve/kg – Volume Expiratório normalizado pelo Peso;

PEF – Pico de Fluxo Expiratório;

VCO<sub>2</sub> - Volume de CO<sub>2</sub> Expirado;

P3Slp/Ve – slope da fase 3/Volume expirado;

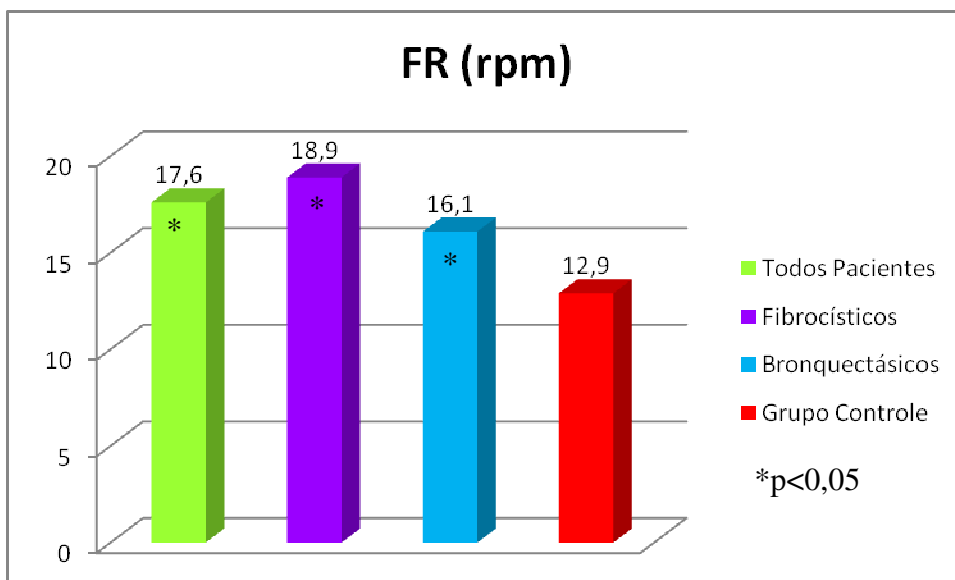
Te – Tempo Expiratório;

FVC – Capacidade Vital Forçada;

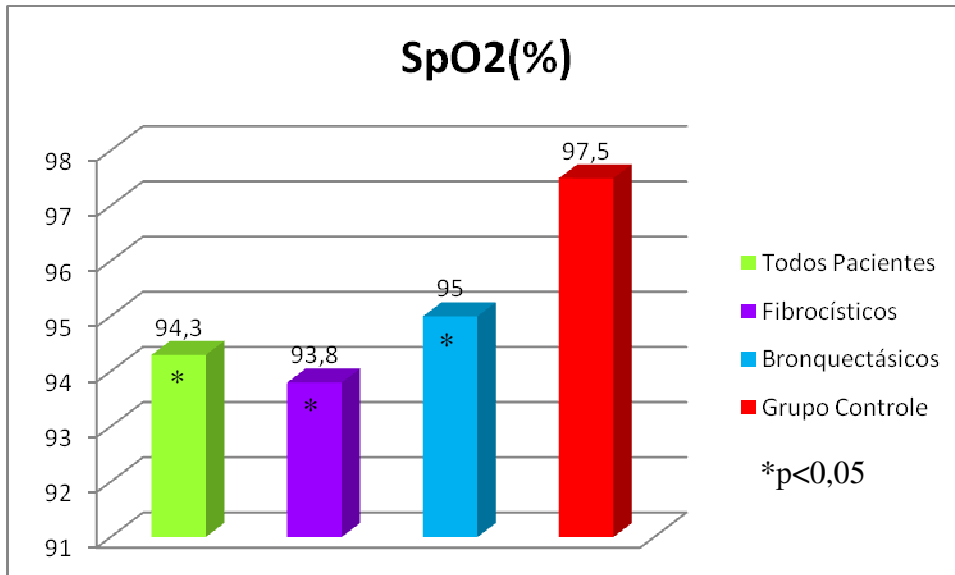
FEV<sub>1</sub> – Volume Expiratório Forçado no Primeiro segundo.

\* Teste de *Wilcoxon Student t*; com diferenças significativas para  $p < 0,05$ .

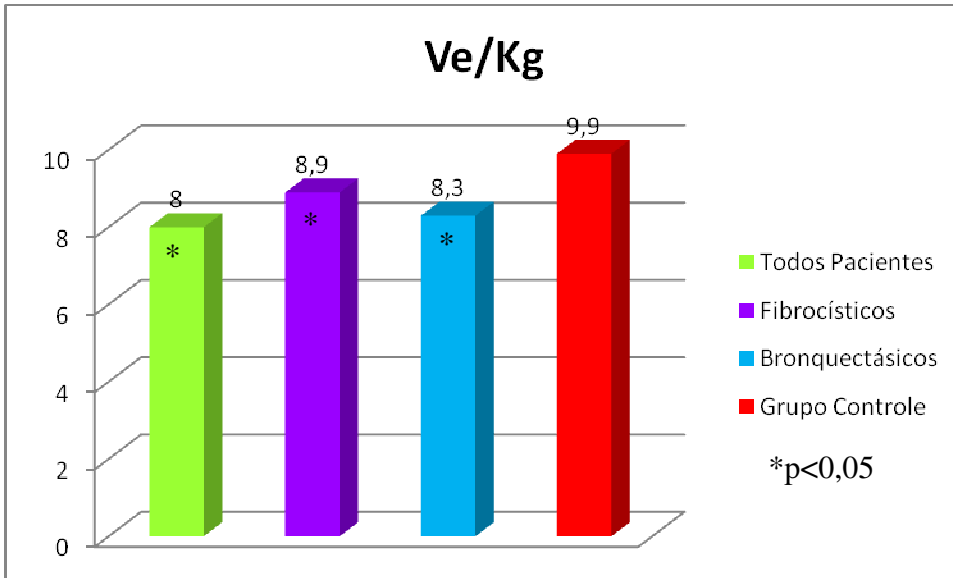
A seguir, para melhor explanação, tem-se a demonstração por meio de Gráficos, das variáveis capnográficas e espirométricas encontradas em cada Grupo estudado.



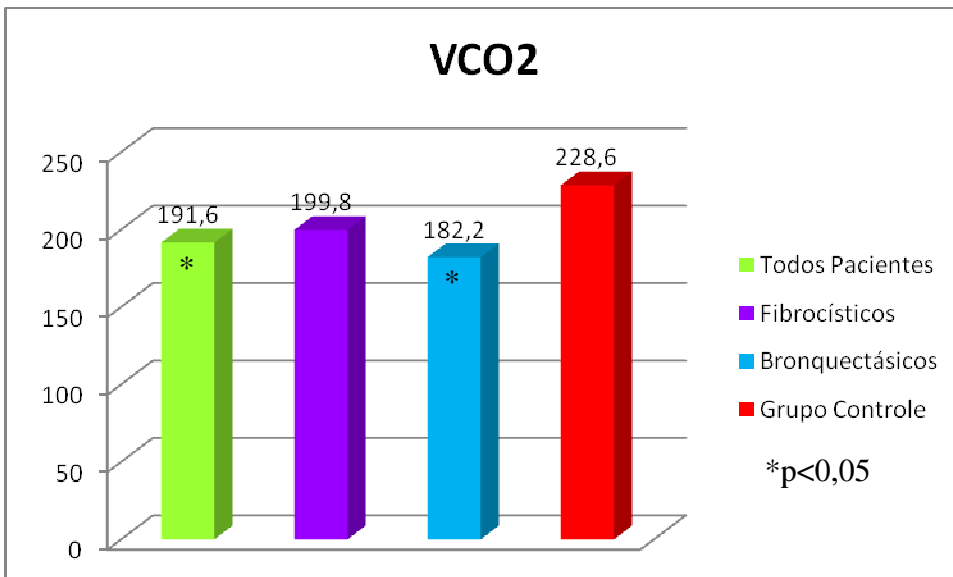
**Fig 6.** Média da variável capnográfica FR (rpm) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24), bronquectásicos (21) e grupo controle (114).



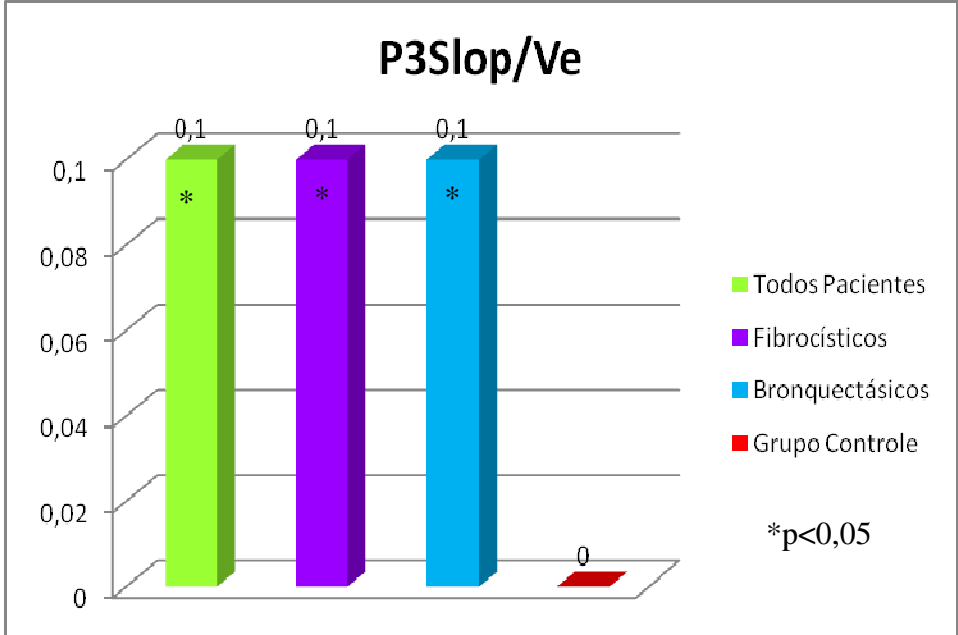
**Fig 7.** Média da variável SpO<sub>2</sub>(%) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24), bronquectásicos (21) e grupo controle (114).



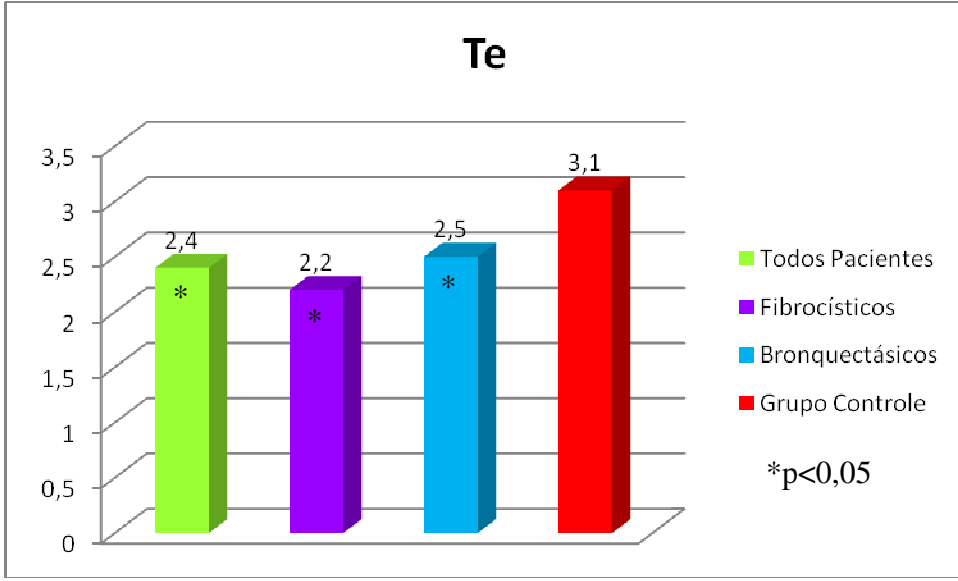
**Fig 8.** Média da variável Ve/Kg em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24), bronquectásicos (21) e grupo controle (114).



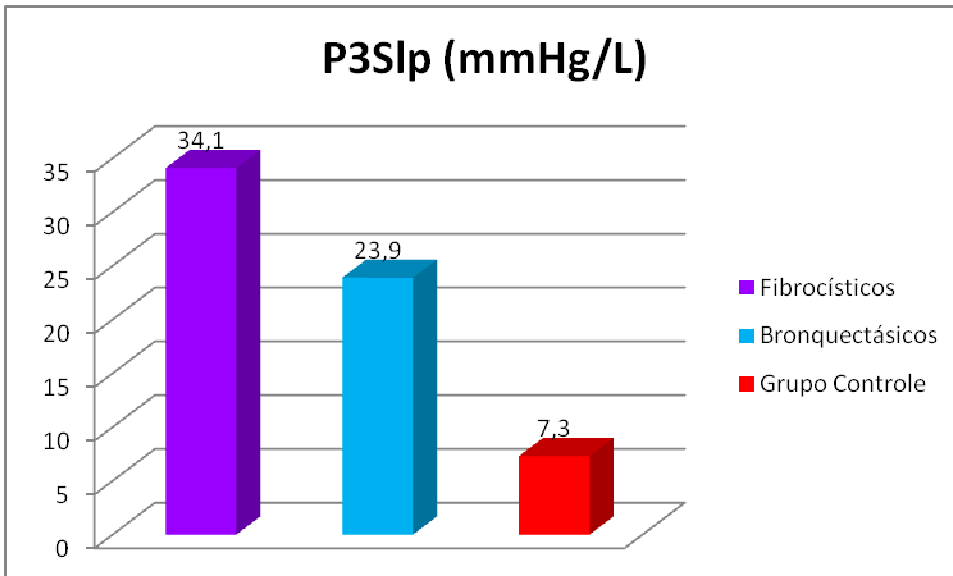
**Fig 9.** Média da variável capnográfica VCO<sub>2</sub> (L) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24), bronquectásicos (21) e grupo controle (114).



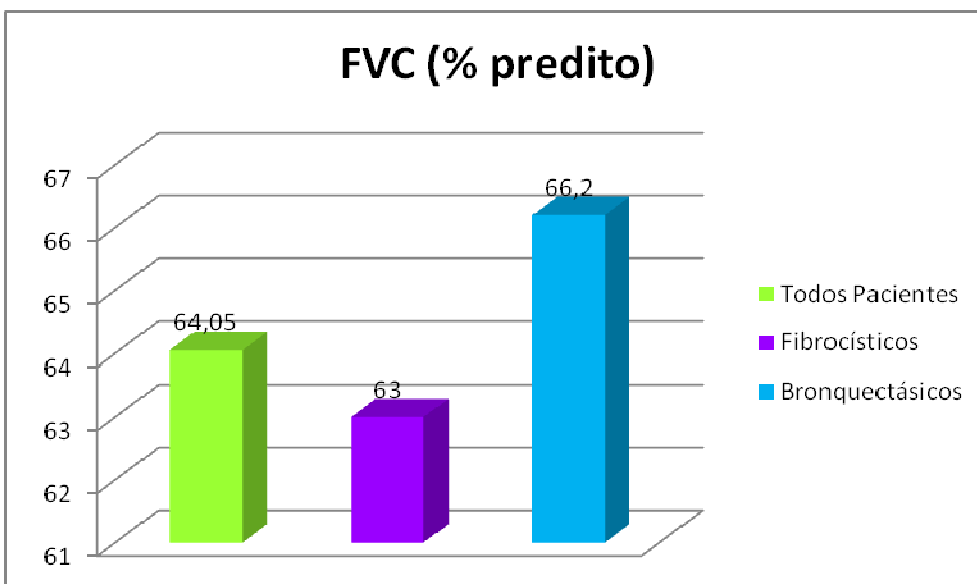
**Fig 10.** Média da variável capnográfica P3Slop/Ve (mmHg/l) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24), bronquectásicos (21) e grupo controle (114).



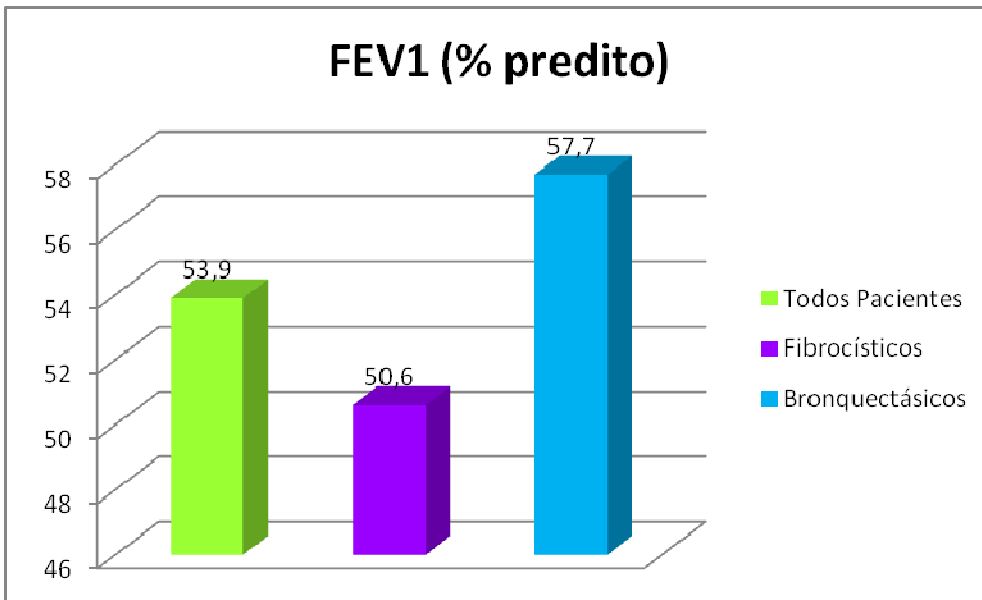
**Fig 11.** Média da variável capnográfica Te (min) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24), bronquectásicos (21) e grupo controle (114).



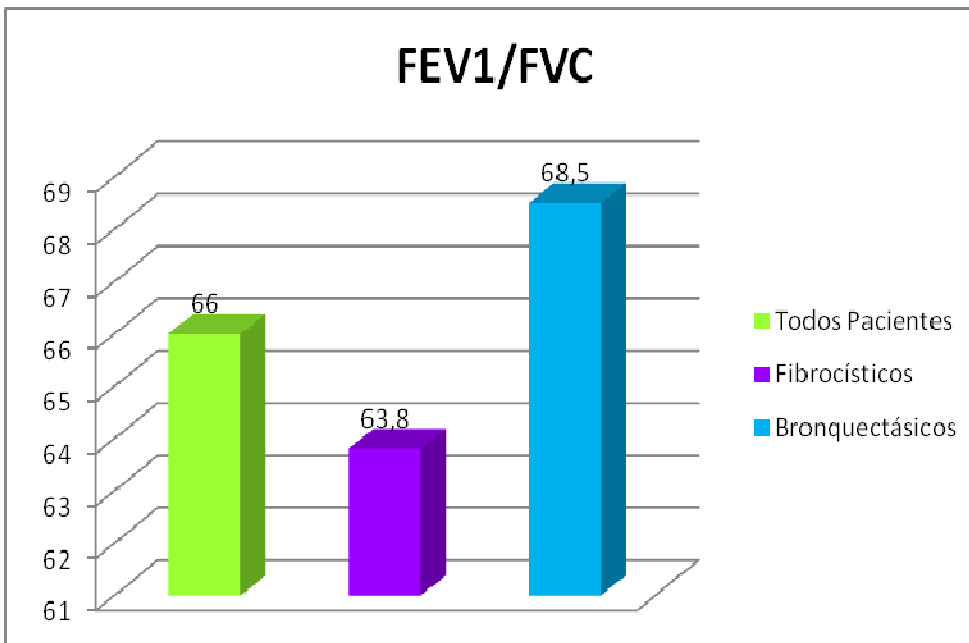
**Fig 12.** Média da variável P3Slp (mmHg/L) nos grupos dos Fibrocísticos (24), Bronquectásicos (21) e Grupo Controle (114).



**Fig 13.** Média da variável espirométrica FVC (% do predito) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24) e bronquectásicos (21).



**Fig 14.** Média da variável espirométrica FEV1 (% do predito) em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24) e bronquectásicos (21).



**Fig 15.** Média da variável espirométrica FEV1/FVC em todos os pacientes (45), fibrocísticos (24) e bronquectásicos (21).

**Tabela 2.** Variáveis Clínicas, Capnográficas e Espirométricas dos Pacientes Fibrocísticos, Bronquectásicos e Grupo Controle.

	Todos Pacientes (N=45)		Fibrose Cística (N=24)		Bronquectasia (N=21)		Grupo Controle (N=114)	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
<b>Idade (anos)</b>	48,1±17,8	47,0(21,0-83,0)	45,9±15,5	41,0(25,0-75,0)	52,3±19,4	48,0(27,0-83,0)	33,6±11,4	30,0(19,0-85,0)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,5±3,7	19,1(9,6-26,3)	19,0±3,8	18,9(9,6-25,6)	20,1±3,5	19,7(14,3-26,3)	20,9±4,1	20,6(15,0-40,4)
<b>FR (rpm)</b>	17,6±5,9	16,9(5,3-31,1)	18,9±6,5	18,3(5,3-31,1)	16,1±4,9	15,8(9,1-29,1)	12,9±3,5	12,6(5,4-24,4)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	94,3±5,0	96,0(73,7-98,5)	93,8±5,0	95,8(80,1-98,5)	95,0±5,0	96,0(73,7-97,3)	97,5±0,7	97,6(95,6-99,2)
<b>Ve/Kg</b>	8,0±3,3	8,1(4,1-22,7)	8,9±4,1	8,1(4,1-22,7)	8,3±2,1	8,4(4,5-11,9)	9,9±2,8	9,4(4,5-17,9)
<b>PEF</b>	25,7±7,4	24,4(10,6-43,4)	25,8±8,0	25,6(10,6-43,4)	25,6±6,8	23,7(13,6-38,9)	26,5±8,9	24,5(13,7-53,3)
<b>VCO<sub>2</sub></b>	191,6±52,0	184,8(78,1-357,6)	199,8±59,5	198,0(78,1-357,6)	182,2±41,3	175,3(93,8-301,9)	228,6±59,5	217,1(122,6-447,0)
<b>P3Slop/Ve</b>	0,1±0,1	0,0(0,0-0,5)	0,1±0,1	0,1(0,0-0,5)	0,1±0,1	0,0(0,0-0,3)	0,0±0,0	0,0(0,0-0,0)
<b>Te</b>	2,4±1,0	2,0(1,1-6,3)	2,2±1,2	1,9(1,1-6,3)	2,5±0,9	2,3 (1,2-4,8)	3,1±1,1	2,9(0,0-9,4)
<b>FVC (% predito)</b>	64,5±23,9	65,0(18,0-122,0)	63,0±28,6	63,5(18,0-122,0)	66,2±17,5	65,0(32,0-99,0)		
<b>FEV<sub>1</sub> (% predito)</b>	53,9±23,4	57,0(13,0-103,0)	50,6±26,8	47,0(13,0-103,0)	57,7±18,7	61,0(21,0-87,0)		
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	66,0±12,2	63,0(44,0-89,0)	63,8±10,3	63,0(45,0-87,0)	68,5±13,8	74,0(44,0-89,0)		

IMC – Índice de Massa Corpórea; FR- Frequência Respiratória; SpO<sub>2</sub> – Saturação de Oxigênio; Ve/Kg – Volume Expiratório normalizado pelo Peso; PEF – Pico de Fluxo Expiratório; VCO<sub>2</sub> - Volume de CO<sub>2</sub> Expirado; P3Slop/Ve – Fase de Slop3/Volume expirado; Te – Tempo Expiratório; FVC – Capacidade Vital Forçada; FEV<sub>1</sub> – Volume Expiratório no Primeiro segundo;

O grupo com FC foi composto por 09 (nove) pacientes masculinos e 15 (quinze) pacientes femininos, sendo que 05 (cinco) destes eram ex-fumantes. A média de idade deste grupo foi de 45 (quarenta e cinco) anos (25-75) e, o índice de massa do corpo (IMC) foi de  $19,0 \pm 3,8$ .

No grupo BQ foram 09 (nove) pacientes masculinos, 12 (doze) pacientes femininos e, destes, 05 (cinco) eram ex-fumantes; a média de idade foi de 48 (quarenta e oito) anos (27-83) e, o IMC, de  $20,1 \pm 3,5$ .

A composição do Grupo Controle foi de 114 (cento e quatorze) pacientes, sendo 45 (quarenta e cinco) masculinos e 69 (sessenta e nove) femininos e, a média de idade, foi de  $33,6 \pm 11,4$ .

Numa comparação entre o grupo de pacientes com FC com o Grupo Controle, o com FC apresentou: SpO<sub>2</sub> menor ( $p < 0,0001$ ); FR maior ( $p < 0,0001$ ); volume expiratório normalizado pelo peso menor (Ve/Kg) ( $p < 0,0280$ ); tempo expiratório (Te) menor ( $p < 0,0001$ ) e; aumento do *Slope* 3 normalizado pelo volume expirado (P3Slop/Ve) ( $p < 0,0001$ ). O pico de fluxo expiratório (PEF) e volume de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) excretado não tiveram diferenças significantes quando comparados com o grupo controle (Tabela 2).

Comparados o grupo de pacientes com BQ com o grupo controle, obtiveram-se os seguintes resultados: SpO<sub>2</sub> menor nos pacientes ( $p < 0,0001$ ); FR maior ( $p < 0,0040$ ); Ve/Kg menor ( $p < 0,0400$ ); Te menor ( $p < 0,0070$ ); P3Slop/Ve maior ( $p < 0,0001$ ); VCO<sub>2</sub> menor ( $p < 0,0002$ ). O PEF apresentou valores similares ao grupo controle (Tabela 2).

A reunião dos grupos de pacientes (FC e BQ) para comparação com os controles mostrou que os pacientes tem SpO<sub>2</sub> menor ( $p < 0,0001$ ); FR maior ( $p < 0,0001$ ); Ve/Kg menor

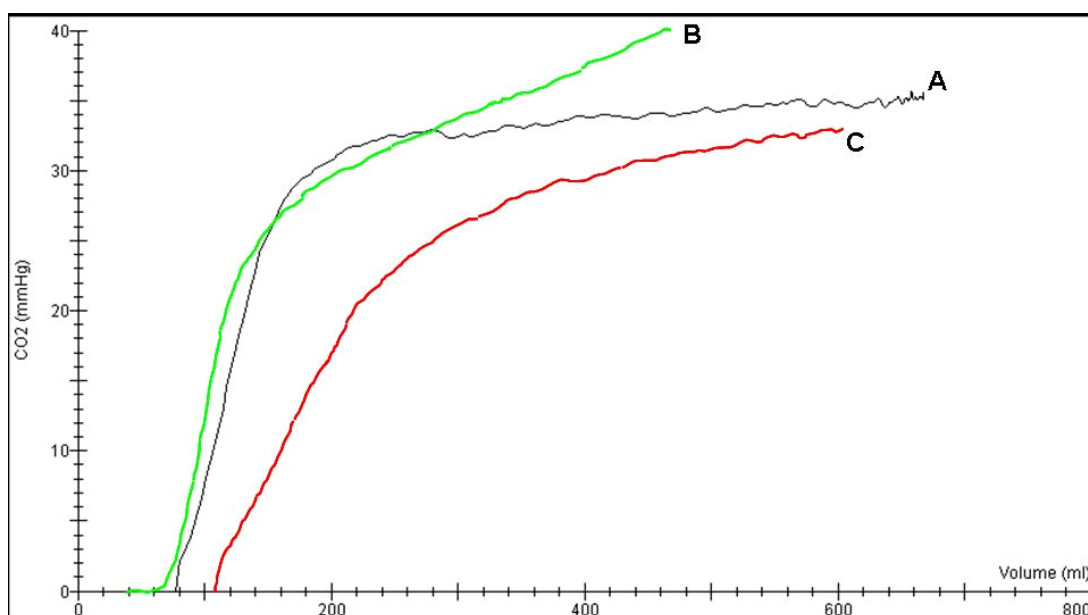


( $p < 0,0500$ );  $T_e$  menor ( $p < 0,001$ ); maior  $P3Slp/V_e$  ( $p < 0,0001$ );  $VCO_2$  menor ( $p < 0,0003$ ).

O PEF foi similar entre os pacientes e o Grupo Controle.

Todas as variáveis capnográficas e espirométricas não mostraram diferenças significativas quando foram comparados os grupos de pacientes fibrocísticos e bronquectásicos.

Como exemplo, apresenta-se, a seguir, um espirograma de  $CO_2$  com valores de um ciclo respiratório de 01 (um) paciente bronquectásico, 1 (um) paciente fibrocístico e 1 (um) indivíduo normal (Figura 16).



**Fig 16.** Espirograma de  $CO_2$  em 03 (três) Pacientes:

**A** - Controle ( $ETCO_2 = 36$  mmHg;  $P3Slp = 7.3$  mmHg/L;  $P3Slp/V_E = 0,0108$ );

**B** - Fibrocístico ( $ETCO_2 = 39$  mmHg;  $P3Slp = 34.1$  mmHg/L;  $P3Slp/V_E = 0,0741$ );

**C** - Bronquectásicos ( $ETCO_2 = 30$  mmHg;  $P3Slp = 23.9$  mmHg/L;  $P3Slp/V_E = 0,0395$ ).

Verificou-se o aumento do Slope 3 nos pacientes B e C, quando comparados com o paciente A.

Significativas correlações foram observadas entre as variáveis P3Slop/Ve (da capnografia), FEV<sub>1</sub> (da espirometria) (r= -0,43720, p=0,0475) e CVF (da espirometria) (r= -0,48187, p= 0,0270), nos pacientes com BQ, enquanto que, nos pacientes com FC, a correlação significativa só aconteceu com a CVF (r= -0,42315, p=0,0394) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Análise da Correlação Bivariada das Variáveis Capnográficas e Espirométricas nos Grupos Fibrocísticos, Bronquectásicos e Todos Pacientes.

	Fibrose Cística	Bronquectasia	Todos Pacientes
P3Slop/Ve X CVF	<u>p* = 0,0394</u>	<u>p* = 0,0270</u>	<u>p* = 0,0034</u>
P3Slop/Ve X FEV <sub>1</sub>	p* = 0,0644	<u>p* = 0,0475</u>	<u>p* = 0,0078</u>
P3Slop/Ve X FEV <sub>1</sub> / FVC	p* = 0,4760	p* = 0,7362	p* = 0,2503

\* Teste de *Spearman*, com resultados significativos para p<0,05.

Analisando conjuntamente todos os pacientes (BQ e FC), as correlações significantes foram encontradas entre P3Slop/Ve, FEV<sub>1</sub> (r= -0,39183, p = 0,0078), P3Slop/Ve e, CVF (r = -0,42713, p = 0,0034), dados descritos na Tabela 3.



## ***5- DISCUSSÃO***

Uma grande população de pacientes com queixa de produção crônica de catarro desde a infância ou adolescência frequenta os ambulatórios da Disciplina de Pneumologia. Alguns deles tem o diagnóstico de fibrose cística, na maioria das vezes, uma forma limitada da doença, diagnosticada tardiamente e cujos sintomas restringem-se ao aparelho respiratório. Cinquenta e quatro destes pacientes tiveram seus dados clínicos e laboratoriais publicados previamente[43].

Outros pacientes hipersecretores têm o diagnóstico de bronquectasias extensas e anormalidades nos testes de função pulmonar, que indicam que a condição que causa as bronquectasias é difusa nos dois pulmões.

Em 1950, Reid[8], publicou um estudo fundamental sobre a patologia das bronquectasias difusas, cujas conclusões esclareceram muitos dos aspectos intrigantes desta condição. Um dos achados mais importantes foi a redução do número de divisões da árvore brônquica entre o hilo e a periferia do pulmão, em especial, nas bronquectasias classificadas como císticas. As vias aéreas desaparecidas, quando seus restos estruturais podiam ser encontrados nos cortes anatomopatológicos, estavam obliteradas por tecido fibroso e todas as gerações subsequentes que deveriam se originar delas estavam totalmente desaparecidas.

Uma incidência anormalmente elevada de bronquectasias foi observada em crianças de baixa idade, após uma epidemia de doença respiratória grave causada por adenovírus do sorotipo 21. Becroft[65] descreveu, em 1971, os achados histopatológicos de quatro casos, nos quais um ou ambos os pulmões foram obtidos para análise em intervalos que variaram de 02 (dois) meses a 03 (três) anos, após a infecção aguda. Obstrução bronquiolar difusa foi um achado importante nos 04 (quatro) casos. A gravidade da

inflamação brônquica e das bronquectasias foi proporcional ao tempo decorrido desde a infecção aguda. O tipo de bronquectasia encontrada foi sempre cística ou varicosa. O autor concluiu que a obliteração bronquiolar correspondia a uma provável seqüela da bronquiolite necrotizante desencadeada pelo adenovírus e estes achados neste pulmões corroboram a hipótese de que a bronquite obliterativa pode ser significativa no desenvolvimento de bronquectasias[8, 66].

Roberts e colaboradores[6], em seu estudo que correlacionou achados de tomografia computadorizada de alta resolução e testes de função pulmonar em bronquectasias, concluíram que as anormalidades observadas nos testes de função pulmonar em seus doentes estavam primariamente ligadas à doença de pequenas e médias vias aéreas na tomografia e não à dilatação de grandes vias aéreas, enfisema ou retenção de secreção em brônquios centrais.

Parece bastante claro que tanto na fibrose cística, quanto nas bronquectasias não fibrocísticas, existe uma lesão difusa de pequenas vias aéreas, que é a causa principal do comprometimento da função pulmonar nesses pacientes. Um espectro de anormalidades, que vai da leve redução da luz à obliteração total e, até mesmo ao desaparecimento de vias aéreas de médio e pequeno calibre, pode ser encontrado nesses pulmões.

Os achados espirométricos neste estudo revelaram que os pacientes tinham defeitos obstrutivos com concomitante redução da capacidade vital e, que ambos os grupos tinham anormalidades muito semelhantes. Não se pode dizer que essa diminuição da capacidade vital indica a presença de defeito restritivo, pois a obstrução pode levar à hiperinsuflação e, assim, o aprisionamento aéreo nos pulmões pode explicar a diminuição da capacidade vital. Medidas diretas da capacidade residual funcional não estavam

disponíveis à época em que estes dados foram colhidos. No entanto, algumas das variáveis capnográficas medidas sugeriram um padrão restritivo de ventilação: frequências respiratórias aumentadas; tempos expiratórios e volumes expiratórios menores e; picos de fluxo expiratório normais.

Outro achado interessante da comparação entre pacientes e controles neste trabalho diz respeito ao *Slope* da Fase 3, determinado na capnografia, muito maior nos doentes que nos indivíduos normais.

O platô alveolar, mesmo em indivíduos normais, não é uma linha completamente horizontal. Ele sobe em direção ao final da expiração. O *Slope* da Fase 3 da curva de eliminação de gases exalados fornece importantes informações sobre o transporte de gases nos espaços aéreos distais, e está alterado em muitas condições de doença.

Algumas teorias sugerem que o *Slope* da Fase 3 pode ser explicado pelo esvaziamento não sincrônico de alvéolos com relações ventilação/perfusão desiguais[67]. Essas teorias do esvaziamento paralelo de alvéolos, para explicar a geração do *Slope* da Fase 3, assumem que o pulmão é constituído de múltiplos espaços paralelos, cada um deles contendo concentrações diferentes de  $\text{CO}_2$  secundárias à distribuição gravitacional das relações ventilação perfusão ( $V/Q$ ). Aconteceria, então, a eliminação sequencial dessas áreas: primeiro, esvaziariam as áreas de alta relação  $V/Q$  e, depois, esvaziariam as áreas com baixa relação  $V/Q$ , fato que seria responsável pelo crescimento da concentração de  $\text{CO}_2$  ao final da expiração. Assim, em indivíduos normais, o platô alveolar ascendente seria explicado pelo esvaziamento, em primeiro lugar, dos alvéolos apicais, com alta relação  $V/Q$ , seguidos pelo esvaziamento posterior dos alvéolos basais de baixa relação  $V/Q$ . No entanto, se este raciocínio for válido, na eliminação de Nitrogênio no teste de única

respiração de Oxigênio puro, o platô alveolar de  $N_2$  seria decrescente em indivíduos normais, porque a concentração de  $N_2$  nos ápices é maior do que nas bases, já que a ventilação é menor nos ápices que nas bases. Esta previsão não se confirma, na realidade, já que as curvas de eliminação de  $N_2$  e  $CO_2$  são absolutamente iguais e ascendentes.

Outra teoria explica o platô ascendente pela evolução contínua do  $CO_2$ , a partir da rede capilar para dentro de um volume de ar, que vai progressivamente decrescendo, a partir da região alveolar, fato que levaria à concentração crescente de  $CO_2$  ao final da expiração. Novamente, se esta explicação for válida, não existe maneira possível de se explicar um platô alveolar decrescente e, é perfeitamente conhecido o fato de que *Slopes* negativos podem ocorrer, em situações de tromboembolismo pulmonar. Além disso, esta teoria não provê uma explicação para diferenças na difusão de gases, que pode existir[67].

De fato, devido às baixas velocidades de convecção (deslocamento de gases por diferença de pressão) na periferia do pulmão, o transporte de gases por difusão química é o modo preferencial de deslocamento nos espaços acinares. Inclinações maiores do *Slope* da Fase 3 podem representar resistências difusionais aumentadas na periferia do pulmão. Estes *Slopes* aumentados ocorrem quando o processo da respiração acontece envolvendo uma área de interface menor entre o volume corrente e a capacidade residual funcional, durante um intervalo entre movimentos respiratórios. Pequenos volumes correntes produzem *Slopes* maiores, porque o ar inalado atinge regiões menos profundas no pulmão e encontra áreas de interface menores do que o normal e caminhos mais longos até encontrar a superfície de troca gasosa[46, 49].

No seu trabalho sobre capnografia volumétrica em crianças, Ream e colaboradores[52] postularam que a diminuição observada dos *Slopes* normalizados da Fase

3 das curvas da capnografia volumétrica de crianças de idade progressivamente maior, devia-se a um aumento da interface entre a capacidade residual funcional e o volume corrente, ocorrido durante o crescimento.

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica tipicamente têm *Slopes* da Fase 3 maiores e um apagamento da transição entre o Fase 2 e a Fase 3 nos espirogramas de CO<sub>2</sub>. Schwarzt e colaboradores[46] estudaram os efeitos de variações da morfometria acinar sobre o *Slope* da Fase 3 de espirogramas de CO<sub>2</sub> em pacientes com enfisema. Concluíram que pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica caracterizam-se pela redução da área de secção transversal dos espaços acinares causada por um aumento relativo do tamanho e uma redução no número dos espaços aéreos periféricos.

Se aumentos no número de alvéolos reduzem o *Slope* da Fase 3 e, reduções na área de secção transversal dos espaços aéreos fazem com que ele aumente, doenças que levam à obliteração de pequenas vias aéreas e ao desaparecimento de tecido alveolizado, tais como a fibrose cística e bronquectasias não fibrocísticas, também poderiam causar aumentos no *Slope* da Fase 3 de espirogramas de CO<sub>2</sub> ( Figura 6).

A pequena, mas significativa, correlação negativa entre VEF<sub>1</sub>, CVF e o *Slope* normalizado da Fase 3 nos pacientes deste estudo pode ser indicativa de que *Slopes* maiores corresponderiam a doenças mais graves.

O desaparecimento de brônquios e bronquíolos, que acontece nas bronquectasias, pode levar a uma redução da área de secção transversal das vias aéreas, com aumento do comprimento dos brônquios restantes, que podem chegar à pleura visceral. Isto resulta em áreas de interface menores e caminhos difusionais mais longos, que aumentam,



deste modo, a resistência difusional ao transporte de CO<sub>2</sub> e, conseqüentemente, o valor do *Slope* da Fase 3.



## ***6- CONCLUSÕES***

Ambos os grupos de pacientes mostraram aumentos do *Slope* da Fase 3 quando comparados aos controles, fato que provavelmente indicaria a presença de uma doença difusa de pequenas vias aéreas nas duas doenças, causadora de heterogeneidades de ventilação.

Os dois grupos tinham defeitos semelhantes na espirometria (obstrução com concomitante redução da capacidade vital forçada), e o padrão respiratório revelado durante a capnografia sugeriu a presença de uma restrição verdadeira.



## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

1. Laennec RTH. *De l'auscultation mediate ou traité du diagnostic dès maladies despoumons e du coeur, founde, principalement surce nouveaumoyen d'exploration*. Paris 1819.
2. Barker AF, Bardana-Junior EJ. *Bronchiectasis: update of an orphan disease*. Am Rev Respir Dis 1988. **137**(4):969-78.
3. Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ, *CT patterns of bronchiolar disease: what is "tree-in-bud"?* AJR Am J Roentgenol 1998; **171**(2):365-70.
4. Pereira CAC, Neder JA. *Diretrizes para testes de Função Pulmonar*. Jornal de Pneumologia., 2002. **28**(S1S): 238.
5. Hansell DM. *Small airways diseases: detection and insights with computed tomography*. Eur Respir J 2001; **17**:1294-313.
6. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. *Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests*. Thorax 2000; **55**(3):198-204.
7. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. *Prevalence and economic burden of bronchiectasis*. Clin Pulm Med 2005; **12**(4):205-9.
8. Reid LM. *Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis*. Thorax 1950; **5**(3):233-47.
9. Kang EY, Miller RR, Muller NL. *Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens*. Radiology 1995; **195**(3):649-54.
10. Ginzburg I, Elad D. *Dynamic model of the bronchial tree*. J Biomed Eng 1993; **15**(4):283-8.
11. Haefeli-Bleuer B, Weibel ER. *Morphometry of the human pulmonary acinus*. Anat Rec, 1988; **220**(4):401-14.
12. Ooi GC, Pek LK, Chan-Yeung M, Ho JCM, Chan PKS, Lee JCK, et al. *High-Resolution CT Quantification of Bronchiectasis: Clinical and Functional Correlation I*. Radiology 2002; **225**(3):663-72.
13. Randell SH, Boucher RC. *Effective mucus clearance is essential for respiratory health*. Am J Respir Cell Mol Biol 2006; **35**(1):20-8.
14. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. *Bronchiolar disorders*. Am J Respir Crit Care Med 2003; **168**(11):1277-92.

15. Svartengren K, Philipson K, Svartengren M, Nerbrink O, Camner P. *Clearance in smaller airways of inhaled 6-microm particles in subjects with immotile-cilia syndrome.* *Exp Lung Res* 1995; **21**(5):667-82.
16. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M et al. *Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(4):400-7.
17. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ et al. *A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis.* *Eur Respir J* 2002; **20**(3):581-7.
18. Nakano H, Ide H, Imada M, Osanai S, Takahashi T, Kikuchi K, et al. *Reduced nasal nitric oxide in diffuse panbronchiolitis.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(6): 2218-20.
19. de Jong PA, Nakano Y, Hop WC, Long FR, Coxson HO, Paré PD, et al. *Changes in airway dimensions on computed tomography scans of children with cystic fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**(2):218-24.
20. Tiddens HA, Pare PD, Hogg JC, Hop WC, Lambert R, de Jongste JC. *Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(1):260-6.
21. Bass H, Henderson JAM, Heckscher T, Oriol A, Anthonisen NR. *Regional structure and function in bronchiectasis. A correlative study using bronchography and 133Xe.* *Am Rev Respir Dis* 1968; **97**(4): 598-609.
22. Bass H, Handerson JA, Heckscher T, Oriol A, Anthonisen NR. *Regional structure and function in bronchiectasis.* *Am Rev Respir Dis* 1968; **97**:598-609.
23. Cherniack NS. *Factors Associated with Respiratory Insufficiency in Bronchiectasis.* *American Journal of Medicine* 1966; **41**:562-71.
24. Mogayzel-Junior PJ, Flume PA. *Update in Cystic Fibrosis 2009.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; **181**(6):539-44.
25. Neto NL. *Fibrose Cística Enfoque Multidisciplinar.* 1ª ed. 2008, Florianópolis: Hospital Infantil Joana de Gusmão.
26. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. *Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**(8): 918-51.
27. Antonio Fernando Ribeiro, J.D.R., Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, *Tratado de Clínica Médica, in Fibrose Cística.* 2006, Editora Roca.

28. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. *Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista*. *Jornal de Pediatria* 2002; **78**(S)171-86.
29. Kessler WR, Andersen DH. *Heat prostration in fibrosystic disease of the pancreas and other conditions*. *Pediatrics* 1951; **8**:648-56.
30. Disantagnese PA. *Treatment of Malabsorptive Disease in Infants and Children*. *Mod Treat* 1965; **41**:368-77.
31. Gibson LE, Cooke RE. *A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis*. *Pediatrics* 1959; **23**(3):545-9.
32. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. *Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis*. *N Engl J Med* 1981; **305**(25):1489-95.
33. Quinton PM, Bijman J. *Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med* 1983; **308**(20):1185-9.
34. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. *Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker*. *Science* 1985; **230**(4729):1054-7.
35. Wainwright BJ, Scambler PJ, Schmidtke J, Watson EA, Law HY, Farrall M, et al. *Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22*. *Nature* 1985; **318**(6044):384-5.
36. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. *Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease*. *Cell* 1998; **95**(7):1005-15.
37. Clunes MT, Boucher RC. *Cystic fibrosis: the mechanism of pathogenesis of an inherited lung disorder*. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007; **4**(2):63-72.
38. Tarran R, Grubb BR, Gatzky JT, Davis WC, Boucher RC. *The relative roles of passive surface forces and active ion transport in the modulation of airway surface liquid volume and composition*. *J Gen Physiol* 2001; **118**(2):223-36.
39. Scheuch G, Philipson K, Falk R, Anderson M, Svartengren M, Stahlhofen W, Camner R. *Retention of particles inhaled in boli with and without induced bronchoconstriction*. *Exp Lung Res* 1995; **21**(6):901-16.
40. Rogers GB, Carroll MP, Serisier DJ, Hockey PM, Jones G, Bruce KD. *Characterization of bacterial community diversity in cystic fibrosis lung infections by use of 16S ribosomal*

*DNA terminal restriction fragment length polymorphism profiling.* J Clin Microbiol 2004; **42**(11):5176-83.

41. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. *Cystic fibrosis adult care: consensus conference report.* CHEST 2004; **125**(1 suppl):1S-39S.

42. Rosenstein BJ, Cutting GR. *The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement.* J Pediatr 1998; **132**: 595-8.

43. Paschoal IA, de Oliveira Villalba W, Bertuzzo CS, Cerqueira EM, Pereira MC. *Cystic fibrosis in adults.* Lung 2007; **185**(2):81-7.

44. Crawford AB, Makowska M, Paiva M, Engel LA. *Convection - and diffusion - dependent ventilation maldistribution in normal subjects.* J Appl Physiol 1985; **59**:838-46.

45. Verbanck S, Schuermans D, Muylem AV, Melot C, Noppen M, Vincken W, et al. *Conductive and Acinar Lung - zone contributions to ventilation Inhomogeneity in COPD.* J Respir Crit Care Med 1998; **157**:1573-7.

46. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. *Noninvasive Recovery of Acinar Anatomic Information from CO<sub>2</sub> Expirograms.* Annals of Biomedical Engineering 1994; **22**:293-306.

47. Weibel ER. *Why Measure Lung Structure?* J Respir Crit Care Med 2001; **163**:314-5.

48. Hansen J.E, Ampaya EP. *Human air space shapes, sizes, areas, and volumes.* Journal of Applied Physiology 1975; **38**(6):990-5.

49. Schwardt JD, Gobran SR, Neufeld JR, Aukburg SJ, Scherer PW. *Sensitivity of CO<sub>2</sub> Washout to Changes in Acinar Structure in a Single-Path Model of Lung Airways.* Annals of Biomedical Engineering 1991; **19**:679-97.

50. Eriksson L, Wollmer P, Olsson CG, Albrechtsson U, Larusdottir H, Nilsson R, et al. *Diagnosis of Pulmonary Embolism Based upon Alveolar Dead Space Analysis.* CHEST 1989:357-62.

51. Koulouris NG, Latsi P, Dimitroulis J, Jordanoglou B, Gaga M, Jordanoglou J. *Noninvasive measurement of mean alveolar carbon dioxide tension and Bohr's dead space during tidal breathing.* Eur Respir J 2001; **17**:1167-74.

52. Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, McRae KM, Jawad AF, Scherer PW, et al. *Volumetric Capnography in Children.* Anesthesiology 1995; **82**(1):64-73.

53. Krough ALJ. *The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs of man.* J Physiol 1917; **51**:59-90.



54. Visser BFL. *Gas mixing in the small airways described by old and new models*. Eur J Respir Dis 1982; **63**:26-35
55. Muir DCF. *Bulk flow and diffusion in the airways of the lung*. Brit J Dis Chest 1966; **60**:169.
56. Cumming GHKPS. *Diffusion equilibrium in the lungs examined by nodal analysis*. Respir Physiol 1971; **12**:329-45.
57. Paschoal IA, Mello MM, Terzi R, Pereira MC, Hermini A, Baird G. *Capnografia volumétrica na bronquectasia: obtenção d informações anatômicas acinares de forma não invasiva*. Revista Portuguesa de Pneumologia 2002; **8**:504.
58. Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY, Delph Y. *Capnometry and anaesthesia*. Can J Anaesth 1992; **39**:617-32.
59. West JB. *Fisiologia Respiratória Moderna*. São Paulo: Manole. 1996; 49-66.
60. Breen PH, Breen PH (ed). *Carbon dioxide kinetics during anesthesia: pathophysiology and monitoring.*, in *In: Respiration in Anesthesia: Pathophysiology and Clinical Update*. Philadelphia: WB Saunders, Anesthesiology Clinics of North America 1998; **16**:259-93.
61. Frankes MA. *Measuring end-tidal carbon dioxide: clinical applications and usefulness*. Critical Care Nurse 2001; **21**(5):23-37.
62. Fleisch A. *Der Pneumotachograph, ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft*. Arch. Ges. Physiol 1925; **209**: 713.
63. MANUAL DO USUÁRIO CO2SMO PLUS DX 8100. Cardioscópico de sinais vitais. Dixtal Biomédica, São Paulo, 1999.
64. Estenne M, Van Muylem A, Knoop C, Antoine M. *Detection of obliterativ bronchiolitis after lung transplation by indexes of ventilation distribution*. Am J Respir Crit Care Med 2000. **162**(3):1047-51.
65. Becroft DMO. *Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children*. J Clin Path 1971; **24**:72-82.
66. Churchill ED, Belsey R. *Segmental pneumonectomy in bronchiectasis: the lingula segment of the left upper lobe*. Ann Surg 1939; **109**(4):481-99.
67. Schreiner MS, Leksell LG, Gobram SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. *Microemboli reduce phase III slopes of CO2 and invert phase III slopes of infused SF6*. Respir Physiol 1993; **91**(2-3):137-54.



## ***8- ANEXOS***

## **8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

Fui informado(a) de que sou portador(a) de uma doença pulmonar chamada bronquectasia, que tem muitas causas possíveis (fibrose cística, discinesia ciliar, deficiência de anticorpos, doenças do tecido conjuntivo etc) e também que, num grande número de casos, o problema existe sem uma causa conhecida identificada.

A bronquectasia é uma doença que com frequência acomete os dois pulmões e provoca sintomas de tosse, secreção em grande quantidade, chiado no peito, infecções brônquicas de repetição e falta de ar.

Estou sendo acompanhado(a), nos Ambulatórios do Serviço de Pneumologia do HC da UNICAMP ou em outro serviço especializado, e tenho realizado exames diagnósticos para avaliação da função pulmonar e para pesquisa das repercussões da minha doença sobre outros órgãos e aparelhos, e recebido à terapêutica preconizada para este tipo de acometimento pulmonar.

Nenhum dos procedimentos, tanto de diagnóstico como de tratamento, a que tenho me submetido, tem caráter experimental. Todos eles já contam com evidências consideráveis publicadas em revistas científicas nacionais e internacionais.

Foi-me comunicado também que minha doença é relativamente pouco estudada e que muitas dúvidas ainda restam para ser esclarecidas.

Por esta razão, concordo que os dados obtidos a partir da minha história clínica, exame físico, exames laboratoriais, provas funcionais pulmonares e exames radiológicos

sejam incluídos em um levantamento de informações sobre a bronquectasia, do qual participarão outros pacientes portadores do mesmo mal, desde que minha identidade seja mantida em sigilo.

Meu acompanhamento seguirá inalterado, dentro da rotina do serviço.

Em caso de qualquer dúvida devo reportar-me ao médico assistente através de um dos telefones fornecidos abaixo ou ao Serviço de Pneumologia do HC da UNICAMP.

**Nome:**.....

**HC:**..... **RG:** ..... **Idade:** .....

**Endereço:**.....

..... **Telefone p/ contato:** .....

**Campinas,** ...../...../.....

**Assinatura do paciente:**

.....

**Assinatura do médico responsável:**

.....

**Telefone para contato com equipe médica: (19) 3253-6005 (Campinas).**

## 8.2 Carta de Aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp



### FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

☒ Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_\_19) 3788-8936  
fax (0\_\_19) 3788-8925  
☐ [cep@head.fcm.unicamp.br](mailto:cep@head.fcm.unicamp.br)

CEP, 17/09/02  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: N° 366/2002**

### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

PROJETO: “ASPECTOS CLÍNICOS RADIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DAS BRONQUECTASIAS EM ADULTOS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ilma Aparecida Paschoal

INSTITUIÇÃO: Departamento de Clínica Médica

APRESENTAÇÃO AO CEP: 28/08/2002

### **II - OBJETIVOS**

Este projeto tem como objetivo construir um banco de dados com os resultados de avaliações clínicas, laboratoriais, radiológicas e funcionais dos pacientes portadores de bronquectasias acompanhados na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

### **III - SUMÁRIO**

Pretende-se com este trabalho de pesquisa compilar ou criar um banco de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e funcionais dos pacientes portadores de bronquectasia em acompanhamento na disciplina de pneumologia e que freqüentam os ambulatórios e internam, na enfermaria de pneumologia do HC da UNICAMP. Informa que em levantamento inicial detectou ao redor de 100 pacientes com diagnóstico de bronquectasia, e, muitos dos pacientes já com insuficiência respiratória crônica e, portanto, fazendo uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Refere que um significativo número de indivíduos tem grave limitação funcional respiratória

Trata-se, como se pode concluir por estas informações iniciais, de causa freqüente e pouco valorizada de insuficiência respiratória crônica, síndrome de custos sociais e econômicos muito elevados.

Informa ainda que há um formulário de coleta de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e funcionais acompanha que acompanha o projeto e corresponde a um banco de dados já montado em EPI- INFO versão 6.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto de revisão e avaliação de 100 pacientes segundo protocolo bem estruturado para controle vesical. O termo de consentimento é sucinto e inteligível sendo adequado para o projeto.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

**Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.**

#### VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de setembro de 2002.



**Prof. Dr. Sebastião Araújo**

PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP