



**LILIANI DE FÁTIMA VERONEZ**

**CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA NA  
AVALIAÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS  
PULMONARES**

**CAMPINAS  
2014**





---

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**Faculdade de Ciências Médicas**

**LILIANI DE FÁTIMA VERONEZ**

**CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA NA  
AVALIAÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS  
PULMONARES**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

**ORIENRADORA: PROFA. DRA. ILMA APARECIDA PASCHOAL**  
**CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. MÔNICA CORSO PEREIRA**

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA LILIANI DE FÁTIMA VERONEZ, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. ILMA APARECIDA PASCHOAL.

---

Assinatura do *Orientador*

**CAMPINAS**  
**2014**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Ana Paula de Morais e Oliveira - CRB 8/8985

V599c

Veronez, Liliani de Fátima, 1980-  
Capnografia volumétrica na avaliação de doenças  
crônicas pulmonares / Liliani de Fátima Veronez. --  
Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador : Ilma Aparecida Paschoal.  
Coorientador : Mônica Corso Pereira.  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Espirometria. 2. Capnografia. 3. Bronquiectasia. I.  
Paschoal, Ilma Aparecida, 1956-. II. Pereira, Mônica  
Corso. III. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:**

Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases

**Palavras-chave em inglês:**

Spirometry

Capnography

Bronchiectasis

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Doutora em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Ilma Aparecida Paschoal [Orientador]

Elcio dos Santos Vianna

Irma de Godoy

Luciana Campanatti Palhares

Ivan Felizardo Contrera Toro

**Data de defesa:** 03-12-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

---

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

LILIANI DE FÁTIMA VERONEZ

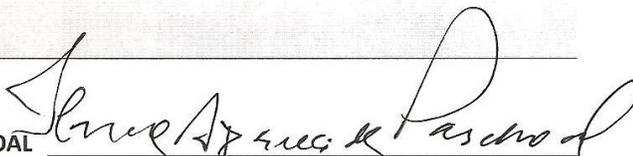
---

ORIENTADOR(A): PROF(A). DR(A). ILMA APARECIDA PASCHOAL

---

**MEMBROS:**

1. PROF(A). DR(A). ILMA APARECIDA PASCHOAL



2. PROF(A). DR(A). ELCIO DOS SANTOS VIANNA



3. PROF(A). DR(A). IRMA DE GODOY



4. PROF(A). DR(A). LUCIANA CAMPANATTI PALHARES



5. PROF(A). DR(A). IVAN FELIZARDO CONTRERA TORO



---

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

---

Data: 03 de dezembro de  
2014

---



## RESUMO

As doenças pulmonares obstrutivas de diferentes etiologias se apresentam com envolvimento progressivo das vias aéreas periféricas. As vias aéreas periféricas, conhecidas como zona silenciosa do pulmão, não são adequadamente avaliadas com testes convencionais de função pulmonar. O princípio do gás “washout” eliminação de gases tem sido utilizado para detectar heterogeneidade da ventilação pulmonar e para estimar a localização do processo da doença subjacente. A capnografia volumétrica (CV) analisa o padrão de eliminação de CO<sub>2</sub> como uma função do volume expirado. **Objetivo:** medir os “slopes” da fase 3 normalizados pelo volume corrente expiratório em pacientes com bronquiectasia não-fibrose cística (BQNF) e em pacientes com bronquite crônica tabágica obstrutiva (BCTO), a fim de comparar os slopes obtidos para os grupos. **Métodos:** Pacientes com BQNF e com BCTO foram incluídos sequencialmente a partir dos ambulatórios de Insuficiência Respiratória Crônica do HC-Unicamp. Um grupo controle foi estabelecido para grupo BQNF, pareados por sexo e idade. Todos os indivíduos realizaram espirometria, CV e teste da caminhada dos seis minutos (TC6). Duas comparações foram feitas: grupo BQNF vs o grupo controle, e BQNF vs o grupo BCTO. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da nossa instituição. Os testes estatísticos utilizados foram Wilcoxon ou teste t de Student diferenças estatisticamente significativas foram consideradas com  $p < 0,05$ . **Resultados:** na comparação do grupo BQNF (N = 20) vs grupo controle (N = 20), foram encontradas diferenças significativas no IMC e em diversas variáveis funcionais (espirometria, CV, TC6) com os piores resultados observados no grupo BQNF. Na comparação entre o grupo BCTO (N = 20) vs grupo BQNF, embora os pacientes com BCTO tivessem piores valores na espirometria e TC6, as variáveis capnograficas S<sub>lp2</sub>, S<sub>lp3</sub>/V<sub>e</sub> e S<sub>lp3</sub>/EtCO<sub>2</sub> foram semelhantes. **Conclusão:** Estes resultados podem indicar que as curvas de eliminação de gás não são suficientemente sensíveis para monitorizar a gravidade das anormalidades estruturais. O papel do slope normalizado da fase 3 pode se explorado como o mais sensível índice de doença das pequenas vias aéreas, embora possa não ser igualmente sensível em discriminar a gravidade das alterações.

**Palavras Chave:** Espirometria; Capnografia; Bronquiectasia



## ABSTRACT

**Background:** Obstructive lung diseases of different etiologies present with progressive peripheral airway involvement. The peripheral airways, known as silent lung zone, are not adequately evaluated with conventional function tests. The principle of gas washout has been used to detect pulmonary ventilation inhomogeneity and to estimate the location of the underlying disease process. Volumetric capnography (VC) analyses the pattern of CO<sub>2</sub> elimination as a function of expired volume. **Objective:** to measure normalized phase 3 slopes with VC in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCB) and in bronchitic patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to compare the slopes obtained for the groups. **Methods:** NCB and severe COPD were enrolled sequentially from an outpatient clinic (Universitary Hospital). A control group was established for NCB group, paired by sex and age. All subjects performed spirometry, VC and Six-Minute Walk Test (6MWT). Two comparisons were made: NCB group vs its control group, and NCB group vs COPD group. The project was approved by the ethical committee of the institution. Statistical tests used were Wilcoxon or Student t-test; statistically significant difference considered with  $p < 0.05$ . **Results:** Concerning NCB group (N=20) vs control group (N=20), significant differences were found in BMI and in several functional variables (spirometric, CV, 6MWT) with the worse results observed in NCB group. In the comparison between the COPD group (N=20) vs NCB group, although patients with COPD have had worse spirometric and 6MWT values, the capnographic variables SIp<sub>2</sub>, SIp<sub>3</sub>/V<sub>e</sub> and SIp<sub>3</sub>/EtCO<sub>2</sub> were similar. **Conclusion:** These findings may indicate that the gas elimination curves are not sensitive enough to monitor the severity of structural abnormalities. The role of normalized phase 3 slope may be worth explore as a more sensitive index of small airway disease, even though it may not be equally sensitive in discriminating the severity of the alterations.

**Keywords:** Spirometry; Capnography; Bronchiectasis.



## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que me concedeu esta conquista.*

*Aos meus pais João e Nercy que sempre me apoiaram nesta caminhada e, ao meu marido Andersson que esteve ao meu lado durante toda jornada.*



## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a minha orientadora Dra. Ilma Aparecida Paschoal pela sua paciência, afinal entre mestrado e doutorado foram 8 anos de dedicação; não tenho palavras para expressar minha gratidão e admiração pela pessoa maravilhosa que você é. Infinitamente, meu muito obrigada!*

*A minha co-orientadora Dra. Mônica Corso, agradeço suas orientações e direcionamentos nos momentos mais turbulentos. Meu muito obrigada!*

*E a você Marcos Moreira, como agradecer? Seria impossível, mas com certeza você estará sempre nas minhas orações; muito obrigada por toda ajuda no decorrer deste trabalho.*

*Os meus agradecimentos às meninas do setor de Função Pulmonar, Eliane, Inês e Lourdes pela paciência e compreensão. E a você Verinha da secretária de Pneumologia, que sempre me ajudou muito obrigada!*

*E em especial aos meus pacientes e voluntários que tornaram possível a realização deste trabalho, muito obrigada; tenham certeza que estamos estudando para um melhor acompanhamento destas doenças.*



# SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT .....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	xvii
LISTA DE TABELAS .....	xix
LISTA DE FIGURAS .....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Bronquectasia .....	1
1.2 Classificação Morfológica das Bronquectasia .....	2
1.3 Fisiopatogenia das Bronquectasias.....	4
1.4 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica .....	6
1.5. A bronquite crônica tabágica obstrutiva .....	8
1.6 A bronquiolite difusa e a Insuficiência Respiratória Crônica .....	8
1.7 As bronquectasias idiopáticas.....	9
1.8 As alterações Funcionais pulmonares nas bronquectasias .....	10
1.9 Bases Fisiológicas da Capnografia Volumétrica .....	15
1.10. Identificação das fases do capnograma volumétrico .....	18
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS .....	22
3.1. Objetivo Geral .....	22
3.2. Objetivos Específicos.....	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5. RESULTADOS.....	26
6. DISCUSSÃO.....	32
7. CONCLUSÃO.....	39
8. REFERÊNCIAS .....	40
ANEXO 1 VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY FOR THE EVALUATION OF CHRONIC AIRWAYS DISEASES .....	49
ANEXO 2 TERMO DE CONSENTIMENTO .....	56



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BCTO</b>	- Bronquite Crônica Tabágica Obstrutiva
<b>BQ</b>	- Bronquectasia
<b>BQNF</b>	- Bronquectasia não Fibrocística
<b>CO<sub>2</sub></b>	- Dióxido de Carbono
<b>CPT</b>	- Capacidade Pulmonar Total
<b>CRF</b>	- Capacidade Residual Funcional
<b>CV</b>	- Capacidade Vital
<b>CVF</b>	- Capacidade Vital Forçada
<b>DPOC</b>	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>FC</b>	- Fibrose Cística
<b>FR</b>	- Frequência Respiratória
<b>HC</b>	- Hospital de Clínicas
<b>IMC</b>	- Índice de Massa do Corpo
<b>mm</b>	- Milímetros
<b>mmHg</b>	- Milímetros de Mercúrio
<b>N<sub>2</sub></b>	- Dióxido de nitrogênio
<b>P3Slop/Vt</b>	- Fase de <i>Slope</i> 3 pelo Volume Expiratório
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	- Pressão Parcial de Gás Carbônico no sangue Arterial
<b>PCO<sub>2</sub></b>	- Pressão de Gás Carbônico
<b>PEF</b>	- Pico Expiratório de Fluxo
<b>PETCO<sub>2</sub></b>	- Pressão Expiratória Final do Gás Carbônico
<b>Slope 3</b>	- Inclinação do Platô Alveolar
<b>SpO<sub>2</sub></b>	- Saturação de oxigênio no Sangue Arterial
<b>TCAR</b>	- Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
<b>Te</b>	- Tempo Expiratório
<b>UNICAMP</b>	- Universidade Estadual de Campinas

<b>V/Q</b>	- Ventilação/Perfusão
<b>VCO<sub>2</sub></b>	- Volume de CO <sub>2</sub>
<b>Ve</b>	- Volume Expiratório
<b>Ve/kg</b>	- Volume Expiratório/kilograma
<b>VEF<sub>1</sub></b>	- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>	- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo/Capacidade Vital Forçada
<b>VR</b>	- Volume Residual.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre pacientes com bronquectasia não Fibrocística (BQNF) e grupo de controle. ....	26
Tabela 2. Comparação entre pacientes com bronquectasia não Fibrocística (BQNF) e pacientes com BCTO. ....	29



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tomografia Computadorizada (TC) mostrando Bronquectasia Cilíndrica. ....	3
Figura 2. Tomografia Computadorizada (TC) evidenciando Bronquectasia Varicosa. ....	3
Figura 3. Tomografia Computadorizada visualizando Bronquectasia Sacular. ....	4
Figura 4. Fases do Capnograma Volumétrico.....	19
Figura 5. Retas de Inclinação do Capnograma Volumétrico. ....	20
Figura 6: Comparação entre os valores médios dos parâmetros espirométricos dos três grupos: controles, BQNF e com BCTO (VEF <sub>1</sub> e CVF valor % do previsto).....	28
Figura 7: Curvas de capnografia volumétrica nos três grupos: controle (A), BQNF (B) e BCTO (C) (curvas ilustrativas).....	31



*This reluctance to monitor expired CO<sub>2</sub> in critically ill patients is in part caused by prevailing misconceptions and a generally poor understanding of how to interpret CO<sub>2</sub> curves and dead spaces ...It is also in part owed to the intrinsic complexity of the expired CO<sub>2</sub> signal as it aggregates information about CO<sub>2</sub> production at the cellular level, its transport by the systemic circulation and its diffusion into the lungs and finally its elimination by alveolar ventilation. **This complexity, however, constitutes the beauty and the curse of capnography** as it crunches down in a single graphical representation and in a few numbers a myriad of physiological processes that are by no means static but highly dynamic and thus changing constantly.*

*Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G.  
Curr Opin Crit Care. 2014 Jun;20(3):333-9.*



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Bronquectasia

A bronquectasia (BQ) foi descrita pela primeira vez por Laennec <sup>[1]</sup>, em 1819, como uma degeneração brônquica caracterizada pela dilatação acentuada da luz das vias aéreas proximais da parede dos brônquios.

As causas mais conhecidas da bronquectasia são de natureza infecciosa. Em 1988, Barker e Bardana Jr <sup>[2]</sup>, atribuíram a 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.

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 <sup>[2]</sup> não poderiam estar mais errados.

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 <sup>[3, 4]</sup>.

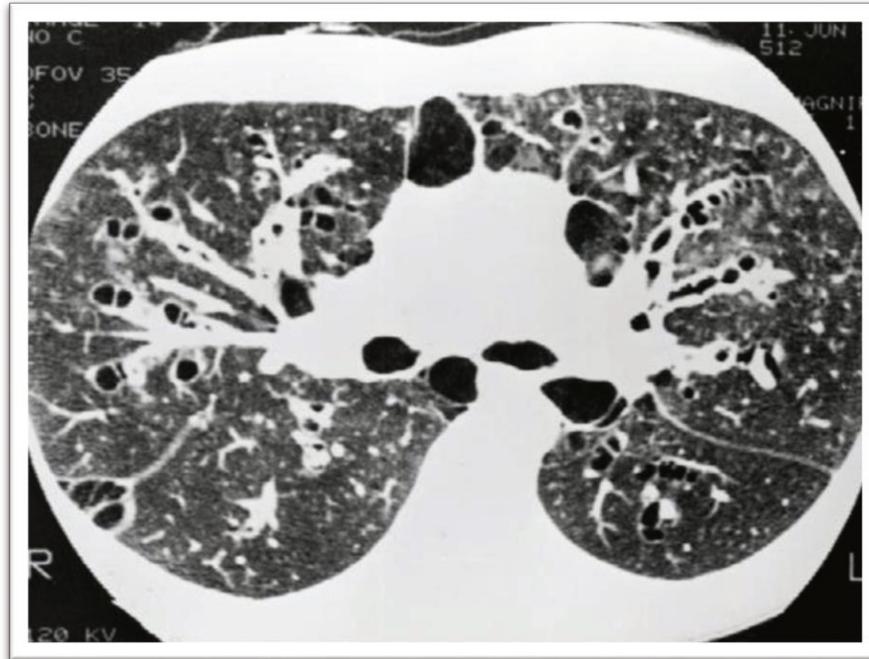
Lynne Reid <sup>[4]</sup>, em trabalho publicado em 1.950, já havia demonstrado que o acometimento de pequenas vias aéreas era a alteração anátomo-patológica mais importante nas bronquectasias, conhecimento negligenciado durante muitos anos e posteriormente recuperado após a descrição das alterações de pequenas vias aéreas na TCAR que sistematicamente acompanham ou precedem o achado de dilatações brônquicas <sup>[3,5]</sup>.

Muitas das doenças que levam a bronquectasia 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. Configura-se uma 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 foi discutida em várias publicações [3,4-5] 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 as 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 freqüente que elas acabem evoluindo para insuficiência respiratória crônica.

## **1.2 Classificação Morfológica das Bronquectasia**

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).



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

**Fonte:** Arquivo da Disciplina de Pneumologia.



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

**Fonte:** Arquivo da Disciplina de Pneumologia.



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

**Fonte:** Arquivo da Disciplina de Pneumologia.

### 1.3 Fisiopatogenia das Bronquectasias

Parece existir um processo patológico subjacente que precede o aparecimento das dilatações dos brônquios centrais, e várias pistas apontam para alterações nas vias aéreas de calibre menor do que 2 mm, chamadas de pequenas vias aéreas. Até relativamente pouco tempo atrás estas pequenas vias aéreas eram de difícil avaliação, na sua anatomia e função, de modo não invasivo.

A presença de bronquiolite associada a bronquectasias fato conhecido há pelo menos 50 anos. Reid, em 1.950 <sup>[4]</sup> e Whitwell, em 1.952 <sup>[6]</sup> demonstraram a obliteração de bronquíolos e a destruição da parede de pequenas vias aéreas, como resultado de intenso processo inflamatório, em exames anátomo-patológicos de lobos pulmonares excisados devido a bronquectasias. Reid <sup>[4]</sup> ainda chamou a atenção para o fato de que havia uma diminuição no número de gerações

brônquicas identificáveis nos lobos analisados, mais importante no caso das bronquectasias saculares, nas quais, das 23 a 26 gerações esperadas de vias aéreas, apenas 4 ou 5 estavam presentes.

Este fato ficou esquecido por muitos anos até que a TCAR tornou possível à visualização das alterações estruturais das pequenas vias aéreas. Esta visualização é feita diretamente, como na bronquiolite proliferativa, associada à imagem de uma árvore em brotamento (ou “tree in bud”, dos textos em língua inglesa), ou indiretamente, pelo sinal tomográfico da atenuação em mosaico que, dentro de um contexto clínico apropriado, associa-se à sub-oclusão da luz bronquiolar e conseqüente aprisionamento de ar em lóbulos pulmonares secundários [7].

Na discinesia ciliar é relativamente simples a compreensão da sua muito provável fisiopatogenia: cílios que não batem ou batem de modo insuficiente ou inadequado diminuem ou impedem o transporte muco-ciliar. A secreção não transportada fica retida em pequenas vias aéreas e funciona como meio de cultura para bactérias que não são mais eliminadas. Surge nesta região um novo nicho ecológico, anteriormente inexistente, pois as vias aéreas abaixo da glote são consideradas pouco contaminadas em indivíduos normais, justamente em razão dos mecanismos de depuração das vias aéreas, dos quais o transporte muco-ciliar é o mais importante. Não se trata de uma infecção, mas de uma colonização crônica que, no estado atual da terapêutica, não tem chance de ser revertida. O uso periódico de antibióticos apenas reduz a população de bactérias nas pequenas vias aéreas e cavidades bronquectásicas. Uma cultura de escarro negativa não significa que o micro-ambiente das pequenas vias aéreas foi esterilizado [7].

Vale lembrar, neste ponto, que a tosse é capaz de substituir, de modo adequado, o transporte muco-ciliar da sexta geração de brônquios para cima [8]; a partir da sétima geração, a eficiência da tosse diminui progressivamente. Da décima sexta, décima sétima geração de brônquios, em direção à periferia do pulmão, a tosse é absolutamente incapaz de compensar a ausência ou a deficiência do transporte muco-ciliar.

Na fibrose cística o defeito está no muco, que tem menos água do que o necessário para garantir a viscosidade ideal para o transporte muco-ciliar. A secreção espessa obstrui as pequenas vias aéreas e funciona como suporte para o crescimento de bactérias não eliminadas pela depuração mecânica promovida pelo deslocamento do muco pelos cílios.

O prejuízo do transporte muco-ciliar permite o acúmulo não só de agentes biológicos, mas também de substâncias tóxicas variadas <sup>[9]</sup>. Substâncias tóxicas e agentes biológicos desencadeiam inflamação. Quanto mais inflamação, mais lesão epitelial, maior a metaplasia secretora e maior o prejuízo do sofisticado 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.

#### **1.4 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) engloba diferentes condições patológicas que têm, como característica comum a limitação ao fluxo de ar nas vias aéreas <sup>[9]</sup>. A obstrução ao fluxo aéreo pode ser resultado do estreitamento de pequenas vias aéreas, da perda de recolhimento elástico pulmonar ou de ambos.

De acordo com Brusasco 2014 <sup>[10]</sup> esta abordagem redutora foi presumivelmente ditada pela indisponibilidade de diferentes tratamentos para bronquite crônica e enfisema, considerando assim a DPOC como uma entidade única passível de tratamento.

A DPOC pode ser causada por múltiplos fatores externos incluindo o tabagismo, a poluição do ar, fatores sócio-econômicos, infecções respiratórias, fatores genéticos, idade, sexo, hipersensibilidade das vias aéreas e crescimento do pulmão <sup>[11]</sup>. O tabagismo é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DPOC, e por isso maior parte das pesquisas é feita com DPOC em indivíduos

fumantes ou ex-fumantes. No entanto, estima-se que, cerca de um terço a um quarto dos pacientes com DPOC nunca tenham fumado, o que vem motivando maior interesse científico nesta população [12,13].

Inflamação nas vias aéreas, destruição tecidual progressiva, manifestações extra-pulmonares e inflamação sistêmica também estão presentes na DPOC. Diversos estudos demonstraram a relação entre alguns biomarcadores inflamatórios, exacerbações e a inflamação sistêmica na DPOC [14].

A hipersecreção de muco, uma das características clássicas do quadro clínico da DPOC, está associada a exacerbações e ambas as situações estão relacionadas com a perda progressiva do fluxo de ar [15].

A heterogeneidade da distribuição de gases nos pulmões, juntamente com a obstrução das vias aéreas, é uma característica importante no comprometimento funcional da DPOC. Caracteriza-se pelo envolvimento periférico que pode aumentar de acordo com a gravidade da doença [16].

A Capnografia Volumétrica (CV) é uma técnica que explora basicamente a distribuição regional, podendo correlacionar a gravidade da doença em pacientes com DPOC. Estudos anteriores delinearam uma grande relação entre as alterações nos parâmetros de capnografia volumétrica e a gravidade da lesão [17,18,19].

Nova atenção tem sido dada a heterogeneidade fenotípica da DPOC, levando em consideração a variabilidade de respostas a tratamentos baseados na gravidade da doença, independentemente do fenótipo dominante [10].

Estudos pioneiros que investigaram as relações entre os achados patológicos e de função pulmonar mostraram que alterações inflamatórias precoces na DPOC podem ocorrer nos bronquíolos respiratórios. Estas alterações podem ser detectadas em alguns testes que avaliam pequenas vias aéreas, mesmo quando a espirometria ainda seja normal. A razão para essa discrepância foi explicada por medidas diretas da resistência de pequenas vias aéreas.

Macklem e Mead em 1968 [20] forneceram a primeira evidência de que a resistência de pequenas vias aéreas respiratórias com diâmetro interno menor que

2mm representam menos que 20% da resistência de vias aéreas inferiores de pulmões em indivíduos normais, por meio de estudos em animais e humanos. Por esta razão a região periférica do pulmão é chamada de zona silenciosa.

Ohruí et al 1992 [21] demonstraram que em indivíduos normais, a resistência das vias aéreas com diâmetro interno menor que 3mm representam 24 a 33% da resistência das vias aéreas total, incluindo vias aéreas superiores. Em pacientes com DPOC esta resistência aumenta para 50 a 56%, aumento que pode ser explicado por estreitamento generalizado das vias aéreas mais periféricas, ao invés de redução do seu número.

### **1.5. A bronquite crônica tabágica obstrutiva**

Na bronquite crônica tabágica obstrutiva os agentes tóxicos do cigarro destroem cílios e células em pequenas vias aéreas (de diâmetro menor do que 2 mm), desencadeiam inflamação e mudam as características reológicas do muco e então, a colonização brônquica crônica se instala e mantém o círculo vicioso citado acima [8].

### **1.6 A bronquiolite difusa e a Insuficiência Respiratória Crônica**

Fibrose cística, discinesia ciliar e bronquite crônica tabágica obstrutiva são causas de bronquiolite difusa, e doenças que acometem pequenas vias aéreas, com muita frequência, evoluem para insuficiência respiratória crônica, persistente ou intermitente, insuficiência respiratória está definida aqui como queda na pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ou queda na pressão parcial de oxigênio e aumento da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial. Os termos persistente ou intermitente se referem ao fato de que muitos indivíduos já apresentam alterações dos gases sanguíneos mesmo em absoluto repouso, enquanto outros vão apresentá-las durante situações específicas, tais como atividade física e/ou sono.

## 1.7 As bronquectasias idiopáticas

Na maior parte dos pacientes portadores de bronquectasias não se consegue definir a etiologia do processo [22]; no entanto, parece lógico estender a eles o raciocínio feito para as doenças com defeitos conhecidos. Kang e colaboradores em 1.995 [5], demonstraram a presença de bronquiolite pela TCAR em 75% dos pacientes portadores de bronquectasias de diversas causas e o exame anátomo-patológico dos lobos posteriormente retirados revelou a presença de bronquiolite associada à bronquectasias em 85% deles.

Trabalho de Roberts e colaboradores [3], publicado em 2.000 avaliou a presença de obstrução ao fluxo aéreo em 100 pacientes com bronquectasias e correlacionou os achados da espirometria com os dados fornecidos pela análise das tomografias computadorizadas de alta resolução do tórax. Os resultados deste estudo indicam que a presença e a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo se correlacionaram à intensidade da atenuação em mosaico detectada nos cortes tomográficos, uma indicação de doença de pequenas vias aéreas, e não houve este tipo de associação com o grau e extensão da dilatação de grandes vias aéreas ou com a intensidade da impactação de muco. Nestes pacientes a Capacidade Pulmonar Total (CPT) foi de  $99,7 \pm 15,4$  % (pletismografia), o Volume Expiratório no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) foi de  $73 \pm 25,2$ %; a Capacidade Vital Forçada (CVF) teve mediana de 87% (22-127), a relação  $VEF_1/CVF$  teve mediana de 88% (35-132), e o Volume Residual (VR) de 120% (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 se mostrou a obstrução brônquica, após o controle de outras alterações morfológicas.

Sheehan e colaboradores, em 2.002 [23], ao compararem dois estudos tomográficos realizados em pacientes portadores de bronquectasias com intervalo mínimo de 6 meses e máximo de 74 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 se situa em 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 (bronquite crônica tabágica obstrutiva), nos quais há muito tempo já se sabe que o sítio principal de estreitamento de vias aéreas se localiza nos bronquíolos membranosos de menos de 2mm de diâmetro [24]. No entanto, estudo mais recente do mesmo grupo [25] 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[26] segundo as quais o espessamento de vias aéreas cartilaginosas se relaciona 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 [26].

### **1.8 As alterações Funcionais pulmonares nas bronquectasias**

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[27], em 1.967 já haviam demonstrado que a redução da ventilação nas bronquectasias, avaliada

com cintilografia com Xenônio-133, é disseminada e não está limitada aos lobos com dilatações brônquicas.

Um estudo multicêntrico, ocorrido durante a década de 90 do século passado [28], que avaliou a ação da dornase-alfa nas bronquectasias, conseguiu reunir 261 pacientes não-fibrocísticos e mostrou resultados muito interessantes nos testes de função pulmonar: 26% eram portadores de defeitos obstructivos, 9% tinham apenas CVF reduzida, sem indicação de obstrução, e 66% tinham defeitos obstructivos com CVF concomitantemente reduzida.

A capacidade vital (CV) pode ser considerada fisiologicamente como a diferença entre a Capacidade Pulmonar Total (CPT) e o Volume Residual (VR), e, portanto, poderá estar reduzida por doenças que afetam a CPT (complacência diminuída do pulmão ou da caixa torácica) ou elevam a relação VR/CPT (doenças obstructivas com aprisionamento de ar, fraqueza dos músculos respiratórios e outras). A redução da capacidade vital lenta ou forçada na ausência de obstrução ao fluxo aéreo é usada para se inferir a presença de distúrbio ventilatório restritivo, mas o diagnóstico de processo restritivo não tem confiabilidade, a menos que haja evidência de uma CPT reduzida [29].

A espirometria é frequentemente realizada sem a medida de todos os volumes pulmonares. O diagnóstico de defeito obstructivo com capacidade vital normal é simples. Confusões acontecem quando a capacidade vital é reduzida antes e após broncodilatador. Medidas normais de CV ou CVF, pré ou pós broncodilatador, excluem doença restritiva mesmo sem medida da CPT. A redução da CV pode ser devida apenas ao processo obstructivo ou à restrição associada. Nesta diferenciação entre distúrbios obstructivos e restritivos, a medida da CPT é fundamental, pois é um parâmetro que varia em sentidos opostos nas duas situações – estará reduzida nas restrições e aumentada nas obstruções.

Na presença de defeito obstructivo com CVF diminuída, se a diferença entre os valores percentuais do previsto (pré-broncodilatador) para CVF e  $VEF_1$  for maior ou igual a 25, o distúrbio pode ser caracterizado como obstructivo com CVF reduzida por provável hiperinsuflação associada. Nesta situação, quando a CPT é medida,

distúrbio obstrutivo se confirma em 95% dos casos. Se a diferença é menor ou igual a 12, distúrbio misto pode ser inferido, especialmente se a curva volume-tempo estiver dentro de limites aceitáveis <sup>[30]</sup>. Entre 12 e 25 de diferença o distúrbio deve ser caracterizado como obstrutivo com CVF diminuída, a menos que se determine a CPT. O distúrbio misto será caracterizado se a CPT estiver abaixo do valor esperado para a obstrução e não abaixo do limite de referência, já que as obstruções aumentam a CPT (valores abaixo de 90% do previsto sugerem restrição associada) <sup>[31]</sup>.

Estudo de Dijkstra e colaboradores <sup>[31]</sup> demonstrou a presença de restrição (com medida de volumes pulmonares) concomitante em 9,5% de uma amostra de 4.774 indivíduos com obstrução. Pacientes com DPOC grave, candidatos à Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada com frequência apresentam capacidade vital diminuída <sup>[32]</sup>, cujo real significado só pode ser totalmente esclarecido com medidas de todos os volumes pulmonares.

Bronquectasias se caracterizam, do ponto de vista funcional, por obstrução brônquica difusa e distribuição não homogênea da ventilação e da perfusão nos pulmões <sup>[33]</sup>, um padrão de alteração muito similar ao que ocorre na DPOC, em especial, na bronquite crônica tabágica obstrutiva, onde a lesão inicial deve ocorrer nas pequenas vias aéreas, e diminuições significativas do VEF<sub>1</sub>, em espirometrias de rotina, devem refletir eventos já tardios na história natural da doença, já que este índice é influenciado principalmente por doença em grandes vias aéreas <sup>[34]</sup>.

Muitos investigadores, no passado, estudaram anormalidades funcionais em bronquectasias <sup>[27,33,35]</sup> e, frequentemente, estes estudos detectaram a presença de defeitos mistos (obstrutivos e restritivos) na espirometria e na determinação de volumes pulmonares.

Muito embora a restrição seja um achado relativamente frequente nas bronquectasias, não existe nenhuma explicação satisfatória para a coexistência de obstrução e restrição nestes doentes.

Pacientes transplantados de pulmão que apresentam bronquiolite como manifestação de rejeição tipicamente têm defeitos mistos (obstrutivos e restritivos) na espirometria e na determinação de volumes pulmonares [36].

Inicialmente aparece uma diminuição do FEF<sub>25-75</sub> (por comprometimento de pequenas vias aéreas), associado a um índice VEF<sub>1</sub>/CVF relativamente normal. A estes achados se seguem medidas de VEF<sub>1</sub> diminuídas, indicando uma piora da obstrução. Subsequentemente, acontece uma queda na CVF, que, na maioria das vezes, se acompanha de aumento no VR (quadro indicativo de presença de aprisionamento de ar) e quedas pequenas na CPT. Broncodilatadores não melhoram o quadro. No entanto, diminuições na CPT são realmente observadas, apesar de a situação global sugerir aprisionamento de ar. Os gases arteriais mostram hipoxemia e hipocapnia, pelo menos nos casos não muito avançados [36].

Em trabalho de revisão sobre doenças de pequenas vias aéreas publicado em 1.992 [36] existe a descrição de um caso de bronquiolite idiopática que ilustra bem a variedade possível de lesões bronquiolares. Trata-se de paciente de meia idade com quadro de obstrução progressiva do fluxo aéreo que culminou com transplante de pulmão único. No exame anatomopatológico do pulmão retirado havia uma interessante variedade de lesões afetando pequenas vias aéreas (diâmetro menor que 2 mm):

- Poucos bronquíolos mostravam completa obstrução da luz, ou seja, a bronquiolite obliterante literal;
- Na maioria das pequenas vias aéreas acometidas havia oclusão parcial por espessamento fibroso submucoso, com células e muco no seu interior ou uma aparência rígida, com áreas de fibrose submucosa irregulares, inflamação crônica e grande diminuição da luz;
- Alguns bronquíolos tinham dilatação acentuada da luz e estase de muco no seu interior.

A obliteração total da luz de bronquíolos pode levar à exclusão funcional de áreas do parênquima pulmonar e, dependendo da extensão das regiões

acometidas, pode manifestar-se como uma restrição, enquanto que oclusões parciais devem produzir padrões obstrutivos e gerar aprisionamento aéreo.

Como qualquer outra doença pulmonar com acometimento difuso das pequenas vias aéreas, a bronquectasia pode progredir para insuficiência respiratória crônica, cujo mecanismo fisiopatogênico básico é a desproporção entre a ventilação e a perfusão nas unidades funcionais do pulmão. Dispneia crônica é uma queixa bastante comum nesses doentes e a capacidade de exercício frequentemente está comprometida. Ambas devem ser quantificadas com as escalas e testes apropriados. O teste da caminhada dos seis minutos, pela simplicidade e baixo risco de complicações, substitui com vantagens exames dinâmicos mais complexos <sup>[37]</sup>. Sugere-se aqui a determinação não apenas da distância caminhada mas também da saturação antes do teste e imediatamente ao final dos seis minutos; dessaturações de 4 pontos percentuais ou mais são consideradas significativas e, se a saturação ao final do teste cair abaixo de 90%, pode-se diagnosticar a existência de insuficiência respiratória crônica intermitente, já que o teste da caminhada dos seis minutos reflete o gasto energético habitualmente observado durante atividades da vida diária <sup>[38]</sup>. Alguns outros testes de função pulmonar são propostos como capazes de revelar anormalidades de pequenas vias aéreas: determinação da capacidade de difusão do monóxido de carbono com respiração única, medida da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, a complacência dinâmica, medida em diferentes frequências respiratórias, o fluxo máximo médio expiratório (FEF<sub>25-75</sub>), a determinação do volume de fechamento, a medida do volume residual e a medida do fluxo expiratório máximo feita após a inalação de gases de densidades variadas <sup>[39]</sup>. Alguns deles têm sua validade contestada, como é o caso do FEF<sub>25-75</sub>; outros necessitam de aparelhos caros, como, por exemplo, a medida da difusão do CO e a determinação do volume residual. A gasometria arterial é muito agressiva para acompanhar a evolução de uma doença crônica como a bronquectasia, que pode evoluir por décadas. A variação dos picos de fluxo, induzida pela inalação de gás pouco denso, tal como o hélio, está praticamente restrita a laboratórios de pesquisa. Na clínica diária, devem

ser muito valorizados a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, a espirometria, a oximetria de pulso e o teste da caminhada dos seis minutos.

### **1.9 Bases Fisiológicas da Capnografia Volumétrica**

Os princípios fisiológicos do “*Washout*” ou eliminação de gases inertes foram descritos há mais de sessenta anos atrás e a partir deles dois diferentes testes foram desenvolvidos para uso clínico: “*Washout*” com uma única respiração e “*Washout*” com múltiplas respirações.

Diz-se que estes ensaios permitem a detecção da falta de homogeneidade da ventilação pulmonar e também permite uma estimativa da localização anatômica do processo subjacente da doença [40].

Os gases inertes tais como Hélio (He), Nitrogênio (N<sub>2</sub>) e Hexafluoreto de Enxofre (SF<sub>6</sub>) têm sido utilizados, e as curvas de eliminação que eles produzem durante cada expiração retratam concentrações do gás em diferentes volumes, até que todo volume expiratório seja expirado.

Independente do gás utilizado todas as curvas são iguais e podem ser identificadas 03 (três) fases: na primeira (Fase 1) aparece a representação da eliminação do ar das grandes vias aéreas com concentrações muito baixas de gás (próxima de zero ou zero) o que corresponde a eliminação do ar que se encontra no espaço morto anatômico; a segunda (Fase 2) tem uma configuração transicional, caracterizada por um aumento abrupto da concentração do gás, em geral uma linha ascendente íngreme, que representa a concentração crescente, em que o ar dos alvéolos mais proximais começa a se misturar ao ar do espaço morto anatômico; na terceira (Fase 3), também chamada de Fase do Platô Alveolar (Slope 3) que é uma linha com pequena inclinação ascendente, acontece a eliminação do gás contido na grande massa de alvéolos do parênquima pulmonar e a maior parte do CO<sub>2</sub> de cada ciclo respiratório é expelida nesta fase.

Romeiro e colaboradores em 1997 [41] realizaram um estudo com pacientes normais e pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) em

ventilação mecânica e concluíram que os índices da CV são importantes para detectar a heterogeneidade na distribuição da ventilação em pacientes com SARA em comparação a indivíduos normais anestesiados e ventilados mecanicamente. Entre os índices estudados, a relação entre o volume da ventilação alveolar efetiva e o volume corrente parece ser o mais sensível e reprodutível para avaliar distúrbios ventilatórios.

A inclinação da Fase do Platô Alveolar (Slope 3) é uma característica importante nas curvas de “*Washout*”, ela contém informações sobre o transporte de gás nos espaços aéreos alveolares da periferia dos pulmões e, ela varia em muitas condições patológicas pulmonares. [42,43].

Guang-Sheng e colaboradores 2014 [44], em trabalho no qual estudaram a habilidade da capnografia volumétrica em distinguir pacientes com DPOC de indivíduos normais, concluíram que alguns dos valores determinados, tais como o slope 2, o slope 3 e o volume no qual a concentração de CO<sub>2</sub> sobe de 25% para 50% do valor da ETCO<sub>2</sub> (Vm 25-50), sozinhos, são capazes de diferenciar pacientes com DPOC de indivíduos normais. No entanto a combinação de Vm 25-50, slope 2, slope 3, do espaço morto calculado de acordo com a fórmula de Bohr (VDB) e do espaço morto calculado de acordo com o método de Wolff e Brunner (PIE) é mais eficiente para diferenciar pacientes com DPOC de indivíduos normais.

Schwardt e colaboradores 1994 [45] 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, 2001 [46], Hansen e Ampaya, 1975 [47], 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 [46] ou Hansen

[47]. 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 de Schwardt e colaboradores [48] em 1991, 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 capacidade residual funcional, produzem um aumento da inclinação da Fase 3.

Schwardt e colabores [45,48] 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.

Veronez e colaboradores [49], em estudo realizado com pacientes fibrocísticos e bronquectasicos não fibrocísticos concluíram que ambos os grupos de pacientes mostraram aumento do Slope 3 quando comparados ao grupo controle, fato que provavelmente indicaria a presença de doença difusa de pequenas vias aéreas nas duas doenças, causadora de heterogeneidades de ventilação.

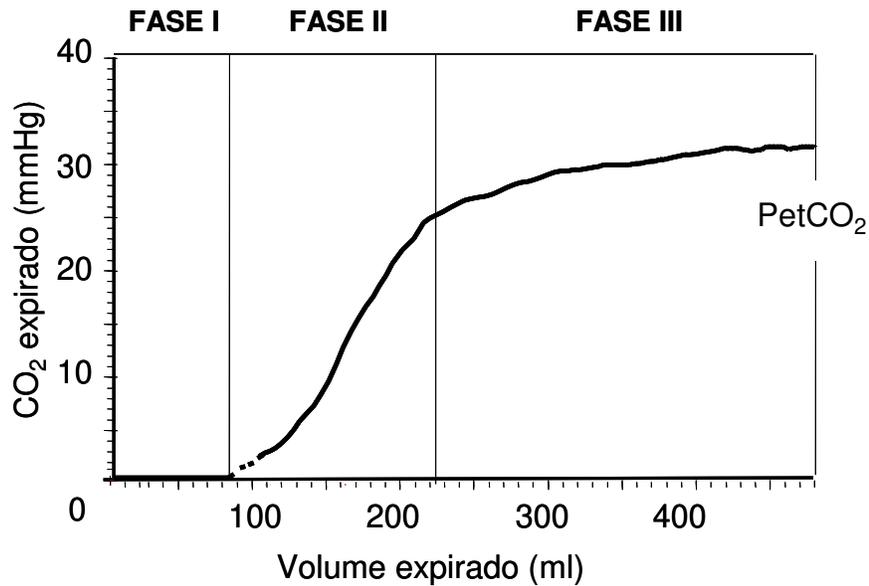
A ramificação assimétrica da árvore brônquica produz unidades paralelas (ácinos), que diferem em comprimento axial e no volume, e esta assimetria explica a inclinação positiva discreta do platô alveolar, na Fase 3 do capnograma, na maioria das pessoas normais. Nas bronquectasias, existe, provavelmente, uma acentuação desta assimetria, que será maior, quanto mais grave e difusa a doença [50].

### 1.10. 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).

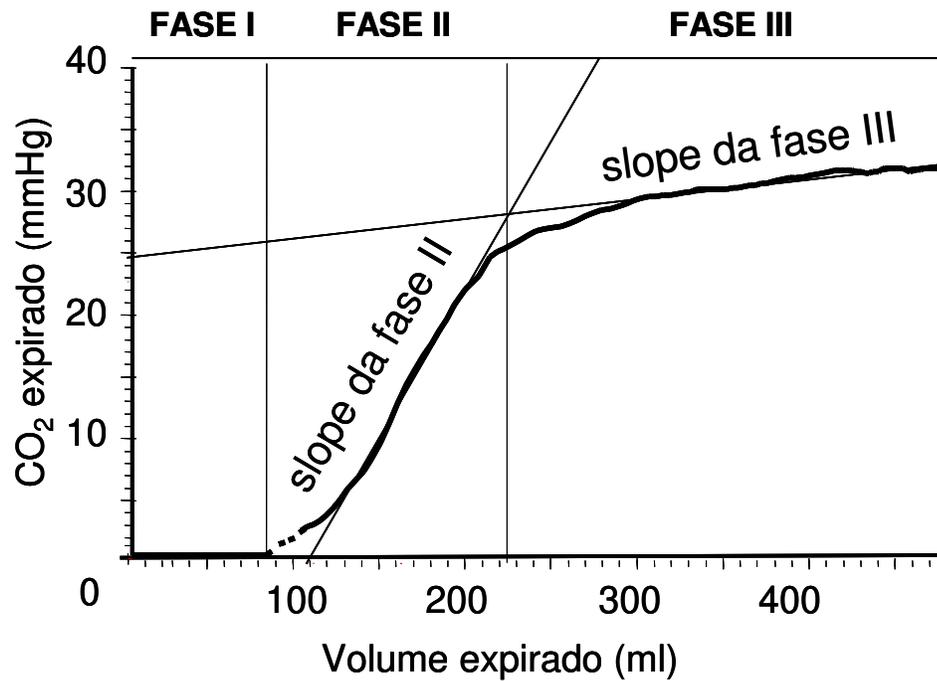
## Capnograma volumétrico



**Figura 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



**Figura 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. JUSTIFICATIVA**

Sabe-se que a bronquectasia acomete de modo significativo as vias aéreas distais. Logo, estas alterações podem repercutir diretamente sobre os valores do Slope 3.

Sabe-se também que os pacientes com redução do fluxo aéreo por DPOC tem acometimento dos espaços aéreos distais, fato que pode levar também a aumentos no Slope 3.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Este trabalho teve como objetivo geral analisar o padrão de eliminação de CO<sub>2</sub> por meio da capnografia volumétrica em pacientes portadores de bronquectasias não fibrocísticas cística e pacientes com DPOC com o fenótipo bronquítico (tosse, hipersecreção, chiado).

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Comparar a gravidade da doença em BQNF e BCTO por meio da espirometria e TC6.
- Comparar as inclinações obtidas do Slope 3 normalizado pelo VE para os dois grupos: BQNF e BCTO.
- Avaliar se a inclinação do Slope 3 normalizado pelo VE é capaz de diferenciar os dois grupos.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

O Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP é um centro de referência para doenças pulmonares. Foram selecionados para acompanhamento ambulatorial todos os pacientes não-fumantes com produção de expectoração crônica e os pacientes tabagistas com as manifestações mais graves de DPOC (entre outras doenças não relacionadas como estudo).

Participaram do estudo 20 pacientes com Bronquectasia não Fibrocística (BQNF), sendo 8 pacientes masculinos e 12 pacientes femininos. O grupo de pacientes com DPOC (GOLD 3 ou 4 de limitação ao fluxo aéreo) <sup>[51]</sup> com o fenótipo de bronquite crônica (tosse, hipersecreção, chiado), foi formado por 20 pacientes, sendo 12 homens e 8 mulheres. Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a utilização dos resultados obtidos nesse estudo. O projeto foi 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 (Anexo 9.3).

Os pacientes com bronquectasias foram 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 <sup>[52]</sup>.

Um grupo controle foi estabelecido para o grupo de pacientes com bronquectasia, pareados por sexo e idade. Estes 20 indivíduos do grupo controle foram voluntários que assinaram o termo de consentimento, e todos eles eram não fumantes, não apresentavam sintomas respiratórios, e não tinham história passada ou presente de doença pulmonar. Todos eles realizaram espirometria, capnografia volumétrica e TC6.

Os testes de função pulmonar foram realizados com um espirômetro ((Easy one-PC®; nnd – Suíça) tendo sido analisados os seguintes valores: (a) Capacidade Vital Forçada (CVF), (b) Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e,

(c) Capacidade Vital Forçada/Volume expiratório forçado no primeiro segundo (CVF/VEF<sub>1</sub>).

A Capnografia Volumétrica (CV) foi realizada com o equipamento CO<sub>2</sub>SMOS Plus 8100 Dixtal/Novametrix® (Respironics, Murrsville, PA). Para o procedimento os indivíduos permaneciam sentados, respirando confortavelmente por meio de um bucal, com um clip nasal para impedir escape de ar durante a manobra. O paciente permanecia respirando espontaneamente em volume corrente durante quatro minutos. Durante o exame caso fosse necessário o paciente poderia retirar desacoplar do bucal e retomar o exame após o tempo que julgasse necessário. Em cada ciclo respiratório foram mensurados os seguintes parâmetros: Volume Expiratório normalizado (Ve); Pico de Fluxo Expiratório (PFE); Volume de CO<sub>2</sub> Expirado (VCO<sub>2</sub>); Fase de Slope3/Volume expirado(P3Slop/Ve); Fase de Slope3/Volume de concentração expiratória final de Dióxido de Carbono (Slope3/EtCO<sub>2</sub>); Tempo Expiratório (Te). Ao final da coleta de dados uma sequência off-line dos ciclos respiratórios dos indivíduos foram selecionados para acomodar uma variação de menos de 15% do volume corrente expiratório e de menos 5% de tensão EtCO<sub>2</sub> (Volume de concentração expiratória final de Dióxido de Carbono). Os ciclos respiratórios que apresentavam valores zero na fase de Slope 3 foram excluídos; para cada uma das medições um valor médio foi determinado.

O Teste de Caminhada Seis Minutos (TC6), foi realizado em todos os pacientes pelo mesmo técnico (LV), sob condições padronizadas, de acordo com as recomendações da American Thoracic Society 2002 [53]. Foram medidas a Pressão Arterial (PA) e a Frequência Cardíaca (FC) em repouso e após seis minutos. A Saturação de oxigênio no sangue arterial (SpO<sub>2</sub>) foi determinada utilizando um oxímetro de pulso (Nonin Medical ®1000SC-WO, Plymouth, MN), no repouso, ao final de seis minutos e na recuperação. O sinal de pulso foi cuidadosamente observado durante pelo menos 20 segundos, e foi escolhido o valor mais frequente em tela. Os pacientes foram monitorizados para que não ultrapassassem seus limites de capacidade de exercício. De acordo com as diretrizes da ATS 2002 [53], a SpO<sub>2</sub> não deve ser usada para o monitoramento constante durante o exercício e o

técnico não deve caminhar com o paciente para observar SpO<sub>2</sub>. A Dessaturação ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>) foi calculada pela SpO<sub>2</sub> em repouso menos a SpO<sub>2</sub> após seis minutos

Para efeito de análise dos dados, foi escolhido um valor de “corte” para  $\Delta$ SpO<sub>2</sub> de 4%, o qual significa uma diminuição de SpO<sub>2</sub> da linha basal maior ou igual a quatro pontos percentuais. A queda de quatro pontos percentuais foi validada em um estudo <sup>[54]</sup> sobre hipoxemia induzida pelo exercício durante testes de esforço máximo em atletas. Em relação à distância percorrida no TC6 foi escolhido um ponto de corte de 400m.

Os testes foram realizados na seguinte sequência: capnografia volumétrica, espirometria, espirometria pós BD e teste de caminhada seis minutos, todos foram feitos no mesmo dia e sempre pelo mesmo técnico.

Foram determinados os valores médios da capnografia volumétrica, espirometria e TC6 para os três grupos (BTNF, DPOC e controles). Os valores foram comparados entre os grupos com os testes apropriados (Wilcoxon ou teste t de Student); diferenças foram consideradas significativas com  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

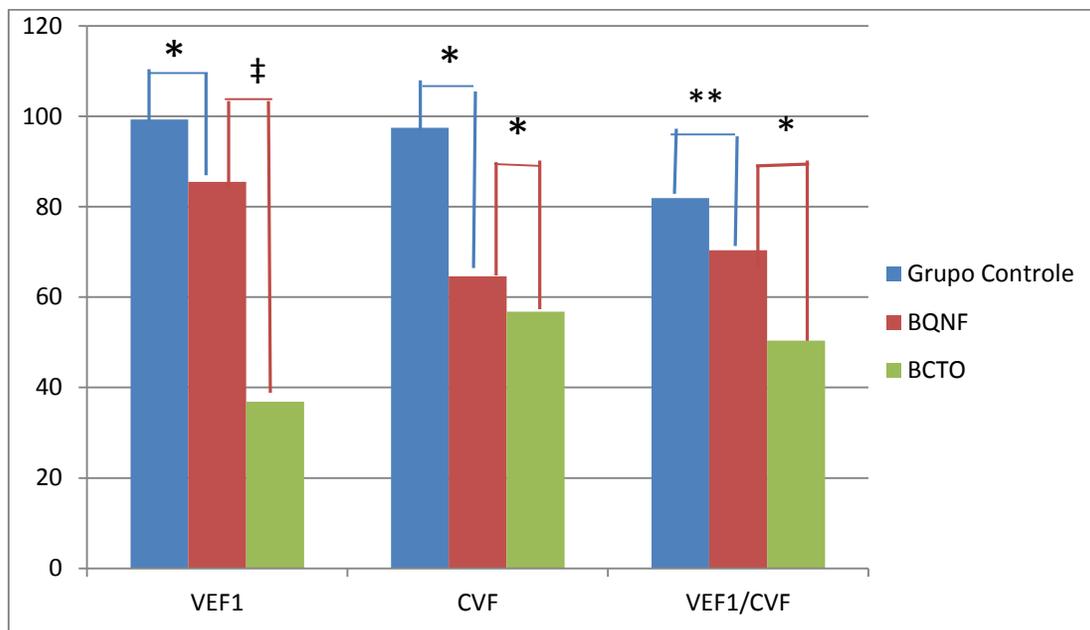
Os dados clínicos (idade, IMC) e funcionais (espirometria, Capnografia Volumétrica, , TC6) de indivíduos do grupo BQNF e do grupo controle são apresentados na Tabela 1. Nenhum dos pacientes do grupo BQNF nem do grupo controle eram fumantes. Com relação aos parâmetros clínicos, apenas o IMC foi diferente entre os dois grupos, com valores mais elevados no grupo controle ( $p = 0,022$ ).

**Tabela 1.** Comparação entre pacientes com bronquectasia não Fibrocística (BQNF) e grupo de controle.

Variáveis	BQNF (N=20)	Grupo controle (N= 20)	P
Idade (anos)	48,3±18,4	47,1±16,6	0,823**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,1±4,7	25,4±2,7	0,022*
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	56,5±18,4	99,3±19,6	<0,0001**
CVF (% previsto)	64,6±13,1	97,5±18,7	<0,0001**
VEF <sub>1</sub> /CVF	70,4±14,6	81,9±14,6	0,011*
PFE (% previsto)	51,3±14,6	58,7±36,6	0,245*
TC6 (m)	445,7±159,9	538,9±90,8	0,006*
Δ saturação (%)	-0,4±1,6	0,9±1,1	0,001**
Ve (mL)	502,0±150,0	589,5±150,0	0,120**
Te (s)	2,3±0,5	2,8±0,5	0,060*
Ti (s)	1,5±0,4	1,8±0,4	0,027**
Slope 2 (mmHg/L)	257,7±109,3	332,0±100,6	0,031**
Slope 3/Ve	0,07±0,06	0,02±0,06	<0,001*
Slope 3/EtCO <sub>2</sub>	0,9±0,4	0,3±0,1	<0,0001*
VM (L)	8,0±2,1	7,6±2,1	0,607**
FR (ciclos/m)	16,5±3,4	13,8±4,1	0,033**
Ve (por Kg)	8,6±2,7	8,4±2,3	0,798**
Vd/Vt aw	0,30±0,08	0,26±0,06	0,072**
EtCO <sub>2</sub>	32,9±5,2	35,1±4,3	0,157**
VCO <sub>2</sub> /BR	10,2±3,5	15,5±6,8	0,008*
VCO <sub>2</sub> (mL/m)	157,5±8,3	192,6±10,6	0,013**

Todas as medidas das espirometrias (CVF, VEF1 e PFE) correspondem aos valores obtidos após o uso do broncodilatador. IMC: índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório; TC6: distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos; ΔSaturação: diferença entre a saturação em repouso e a saturação após seis minutos de caminhada; Ve: volume corrente expirado; Te: Tempo expiratório; Ti: Tempo inspiratório; Slope3/VE: Slope 3 normalizado pelo volume corrente; Slope3/EtCO<sub>2</sub>: Slope 3 normalizada por CO<sub>2</sub> ao final da expiração; VM: Volume minuto; FR: Frequência respiratória; Ve: Volume expiratório por Kg; VD / VT aw: a relação do espaço morto das vias aéreas sobre o volume expirado; EtCO<sub>2</sub>: Volume de concentração expiratória final de CO<sub>2</sub>; VCO<sub>2</sub>/br: excreção de CO<sub>2</sub> por respiração; VCO<sub>2</sub>: volume de CO<sub>2</sub> produzido. \* Teste de Mann-Whitney; \*\* Teste t de Student; valores expressos em média ± desvio padrão; diferença estatisticamente significativa considerada com p <0,05.

As variáveis espirométricas (medidas após o uso do broncodilatador) VEF1 (p<;0,0001), CVF (p<;0,0001) e relação VEF1/CVF (p=0,011) foram piores nos pacientes do grupo BQNF em relação aos controles. O grupo BQNF tinha a CVF menor que o limite inferior previsto (p<;0,0001) (Figura 1).



\*  $p < 0,0001$

\*\*  $p = 0,01$

‡  $p > 0,05$

BCTO = Bronquite Crônica Tabágica Obstrutiva

VEF<sub>1</sub> e CVF em % do valor predito (valores médios)

‡BQNF = Bronquectásicos não fibrocísticos

**Figura 6:** Comparação entre os valores médios dos parâmetros espirométricos dos três grupos: controles, BQNF e com BCTO (VEF<sub>1</sub> e CVF valor % do previsto).

A distância média percorrida no TC6 foi menor no grupo BQNF quando comparado com o grupo controle ( $p = 0,006$ ) e, ao final de seis minutos não ocorreu queda significativa na saturação em nenhum dos grupos. Não houve diferença entre SpO<sub>2</sub> antes do TC6 entre BQNF e o grupo controle ( $p = 0,317$ ).

Com relação às variáveis capnográficas, o volume corrente expiratório (Ve), o volume expiratório normalizados pelo peso em quilogramas (Ve/kg), a média de tempo expiratório (Te), volume minuto (VM), a relação espaço morto das vias aéreas sobre o volume expirado (VD/VT aw), pico de fluxo expiratório médio (PFE), concentração de CO<sub>2</sub> expirado (EtCO<sub>2</sub>) foram semelhantes em ambos os grupos (BQNF e controles). O tempo inspiratório médio foi maior no grupo controle ( $p = 0,028$ ), a frequência respiratória (FR) foi maior em pacientes com bronquectasia. A média da fase 2 inclinação (Slope 2) foi menor nos pacientes ( $p = 0,031$ ), a média da fase 3 inclinação normalizada pelo volume expiratório médio (Slope3/Ve) ou pela

concentração EtCO<sub>2</sub> (Slope3/EtCO<sub>2</sub>) foi maior nos pacientes (p = 0,0003 e p <0,0001, respectivamente). O volume médio de CO<sub>2</sub> eliminado durante cada respiração foi maior no grupo controle.

A comparação entre o grupo de pacientes com BQNF e o grupo de pacientes com DPOC grave (GOLD 3 e 4) mostrou que os pacientes com DPOC com fenótipo bronquico eram significativamente mais velhos (p <0,001), mas os dois grupos tinham IMC similar. Os dados dos grupos são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Comparação entre pacientes com bronquectasia não Fibrocística (BQNF) e pacientes com BCTO.

Variáveis	BQNF (N=20)	BCTO (N=20)	p-Valores
Idade (anos)	48,3±18,4	65,7±7,4	< 0,001*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,1±4,7	25,0±6,2	0,278**
CVF (% predito)	64,6±13,1	56,8±12,2	0,059**
VEF <sub>1</sub> (% predito)	56,5±18,4	36,9±12,3	< 0,001**
VEF <sub>1</sub> /FVC	70,4±14,6	50,4±10,3	<0,0001**
PFE (% predito)	51,3±19,8	32,6±14,1	0,002**
SpO <sub>2</sub> (%)	96,1±2,6	92,3±1,8	<0,0001**
TC6 (m)	445,7±159,9	353,8±88,2	0,044*
Δ saturação(%)	- 0,4±1,6	- 2,4±1,9	< 0,001*
Slope 2 (mmHg/L)	257,7±109,3	235,5±93,2	0,493**
Slope 3/Ve	0,08±0,06	0,07±0,05	0,749**
Slope 3/EtCO <sub>2</sub>	0,93±0,46	0,94±0,33	0,992**

Todas as medidas das espirometrias (CVF, VEF1 e PFE) correspondem aos valores obtidos após o uso do broncodilatador. IMC: índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório; TC6: distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos; ΔSaturação: diferença entre a saturação em repouso e a saturação após seis minutos de caminhada; Slope3/EtCO<sub>2</sub>: Slope 3 normalizada

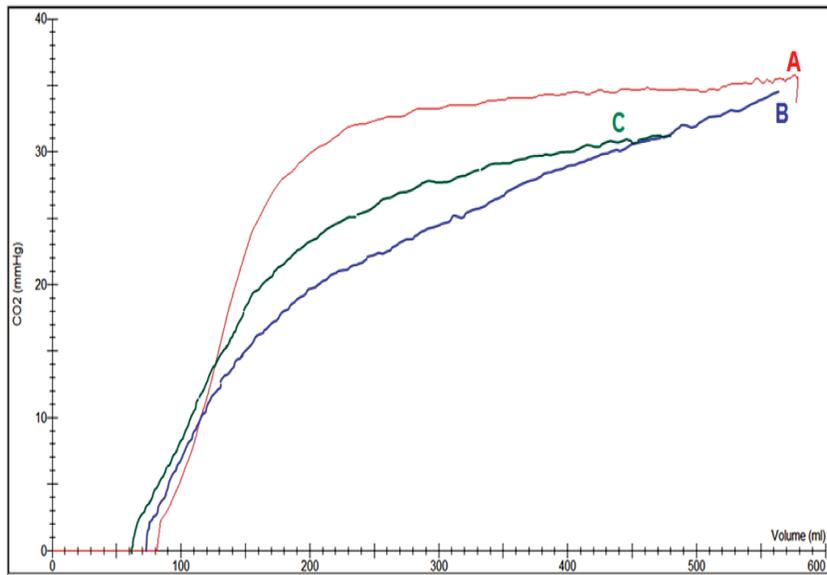
por CO<sub>2</sub> ao final da expiração; O<sub>2</sub> produzido. \*Teste de Mann-Whitney; \*\* Teste t de Student; valores expressos em média ± desvio padrão; diferença estatisticamente significativa considerada com p <0,05.

Quanto às variáveis espirométricas, pacientes com bronquectasia (grupo BQNF) tiveram VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF e PFE significativamente melhor do que os pacientes com BCTO (p <0,001, p <0,0001 e p = 0,002, respectivamente). Ambos os grupos tiveram medições de CVF abaixo do limite inferior esperado (90% para o grupo BQNF, 95% para os pacientes com BCTO). (Figura 1).

Oitenta por cento dos pacientes com bronquectasias tinham VEF<sub>1</sub>/CVF maior do que 0,7 e 95% dos pacientes com bronquite crônica (DPOC) tinham VEF<sub>1</sub>/CVF menor do que 0,7 (p <0,0001).

Comparados com os pacientes com BQNF os pacientes com BCTO tiveram menor distância caminhada no TC6 (p= 0,044), bem como menor saturação antes do teste (p<0,001). A queda de quatro ou mais pontos percentuais no final do TC6 e a distância caminhada menor que 400 metros foram mais frequentes entre os pacientes com BCTO do que entre os indivíduos com BQNF (p= 0,029 e p=0,027, respectivamente).

Com relação às variáveis capnográficas, Ve, Te, Ti, MV, FR, VE/kg, VD/VT aw e PFE foram semelhantes em ambos os grupos. Também não foram encontrados valores significativamente diferentes para SIp2, SIp3/Ve e SIp3/EtCO<sub>2</sub>. A EtCO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub>/br e VCO<sub>2</sub> foram significativamente mais elevados em pacientes com BCTO (p = 0,024, p = 0,041, p = 0,006, respectivamente) (Figura 7).



**A:** EtCO<sub>2</sub> = 35.1 (mmHg); Ve = 590 (mL); Slope 3 = 11.17 (mmHg/L);  
**B:** EtCO<sub>2</sub> = 32.9 (mmHg); Ve = 502 (mL); Slope 3 = 32.05 (mmHg/L);  
**C:** EtCO<sub>2</sub> = 36.8 (mmHg); Ve = 589 (mL); Slope 3 = 34.10 (mmHg/L).

**Figura 7:** Curvas de capnografia volumétrica nos três grupos: controle (A), BQNF (B) e BCTO (C) (curvas ilustrativas).

## 6. DISCUSSÃO

A análise dos resultados da comparação das variáveis espirométricas entre o grupo de pacientes com BQNF e o grupo controle mostrou diferença significativa entre os grupos. Nos pacientes prevaleceu a presença de distúrbio obstrutivo moderado com capacidade vital forçada reduzida.

No TC6 os pacientes com BQNF andaram distâncias menores do que o grupo controle, mas a distância média percorrida foi superior a 400 metros, estando dentro dos limites de normalidade (Tabela 1)

Nas medições capnográficas os valores de  $S_{I}P_2$  (menor), e de  $S_{I}P_3/V_e$  e  $S_{I}P_3/E_tCO_2$  (superior) foram significativamente diferentes do grupo controle (Tabela 1). O  $S_{I}P_2$  descreve a remoção do  $CO_2$  a partir dos alvéolos, os quais estão localizados no final das pequenas vias aéreas. A ramificação da árvore traqueobrônquica, cujo desenho permite que haja um preenchimento de todo volume do tórax, permite a coexistência de caminhos de diferentes comprimentos, considerando a extensão entre a traqueia e a membrana de troca gasosa, isto é, a membrana alveolar.

A elevação mais ou menos abrupta da concentração de  $CO_2$  no ar exalado ao final da eliminação do ar proveniente do espaço morto anatômico determina a inclinação da fase 2 do capnograma volumétrico, e reflete a eliminação de  $CO_2$  que vem dos caminhos mais curtos. Slopes mais íngremes da fase 2 nos permitem supor que há ramos curtos da árvore brônquica a partir do eixo central da árvore (traquéia). Portanto, indivíduos normais devem ter Slope 2 maior que os pacientes com doenças pulmonares que reduzem o número destes caminhos curtos.

Fase Slope 3 do capnograma volumétrico representa a eliminação de  $CO_2$  da massa alveolar, e em indivíduos normais é quase um platô, com uma ligeira inclinação para cima. O Slope 3 deve, portanto, ser pequeno. Aumentos no Slope 3 acontecem em situações de envolvimento heterogêneo dos espaços aéreos distais, que levem à distribuição heterogênea do ar nestas regiões e reduzam a área de contato entre o  $CO_2$  que atravessa a membrana alvéolo-capilar e o ar renovado que

chegou da inspiração prévia. Valores maiores de  $Slp3/Ve$  e  $Slp3/EtCO_2$  em pacientes sugerem a existência de dano estrutural na periferia do pulmão, que favorece essa distribuição heterogênea da ventilação [42,55].

A comparação entre o grupo BQNF e o grupo de pacientes com BCTO revelou que indivíduos com BCTO apresentaram valores espirométricos muito piores, andaram menos de 400 metros e desaturaram quatro ou mais pontos percentuais com uma frequência significativamente maior do que os pacientes com BQNF (Tabela 2).

A espirometria e o TC6 foram capazes de demonstrar que os indivíduos com BCTO eram piores funcionalmente do que pacientes com BQNF. No entanto, as variáveis capnográficas  $Slp2$ ,  $Slp3/Ve$  e  $Slp3/EtCO_2$  foram semelhantes entre os grupos.

Estes resultados mostram que a capnografia volumétrica pode não ser capaz de distinguir entre os diferentes tipos de doença estrutural existente nestes grupos analisados, e pode não ser sensível para detecção de uma pior condição clínica e funcional dos pacientes com BCTO.

É muito difícil monitorar a progressão de anormalidades estruturais em ambas as doenças (BQNF e BCTO) e este não foi um estudo longitudinal, de modo que não é apropriado fazer suposições sobre a capacidade do método (CV) para prever a progressão destas doenças.

Cosio e colaboradores [56] em um estudo publicado em 1978 demonstraram que alterações estruturais nas pequenas vias aéreas podem ser detectadas por meio do teste de *washout* de nitrogênio (respiração única), em fumantes susceptíveis com histórico de carga tabágica maior que 35 anos-maço. Foram atribuídos escores patológicos para os achados encontrados, que incluíam a presença e intensidade do infiltrado inflamatório, metaplasia de células escamosas do epitélio das vias aéreas e fibrose na parede de vias aéreas. Escores elevados nos achados das pequenas vias aéreas (<2 mm de diâmetro interno) foram acompanhados de aumento da heterogeneidade da ventilação medida a partir da inclinação da fase 3 do teste de *washout* de Nitrogênio, medido por teste de

respiração única. Este teste de desigualdade de ventilação poderia detectar mudanças estruturais nas pequenas vias aéreas de fumantes muito antes da espirometria. No entanto, esta medida produziu resultados enganadores na previsão de declínio do FEV<sub>1</sub> [57,58], dados que estão de acordo com os achados do presente estudo.

O padrão de diminuição ou aumento das concentrações de gases durante vários testes de washout com respiração múltipla tem o potencial para localizar as vias aéreas afetadas, determinando se estão em zona condutora ou acinar, pelo aumento nos índices de inclinação da fase 3 [59]. Esses cálculos permitiram a determinação da contribuição relativa da zona condutora ou dos espaços aéreos acinares em doenças como asma [60], Fibrose Cística [61] e DPOC [62], além de condições tais como o envelhecimento [63].

Na capnografia volumétrica a concentração de CO<sub>2</sub> é analisada durante várias respirações, em média mais de 50, mas o padrão de eliminação para um indivíduo apresenta pequenas variações de respiração em decorrência da entrada regular de CO<sub>2</sub> nos pulmões. Este aspecto da capnografia volumétrica provavelmente a torna menos informativa do que os testes clássicos, mais caros e sofisticados, de washout de múltiplas respirações.

Talvez a história natural das duas doenças aqui avaliadas justifiquem os resultados do presente estudo. A bronquite crônica associada ao tabagismo é causada pela ação tóxica de muitas substâncias produzidas pelo tabaco em combustão que são repetidamente inaladas pelos fumantes. Geralmente os fumantes têm tosse produtiva, pelo menos na parte da manhã ao acordar. No entanto, nem todos os fumantes terão obstrução ao fluxo aéreo na espirometria. Aqueles indivíduos que desenvolvem a doença obstrutiva são caracterizados como pacientes com DPOC. A obstrução ao fluxo aéreo na DPOC acontece quando há mudanças estruturais em pequenas vias aéreas e/ou alvéolos [64,65]. Aparentemente, todos os fumantes têm lesão da via aérea proximal, mas apenas uma porcentagem variável também têm lesões estruturais periféricas [51].

Portanto, pacientes com DPOC grave têm alterações proximais e distais das vias aéreas que são sequenciais ou quase simultâneas, mas podem certamente ocorrer mais cedo nas vias aéreas proximais. A razão pela qual apenas alguns dos fumantes desenvolvem a DPOC ainda é desconhecida. No entanto, pode-se especular que a estrutura da árvore brônquica pode ser um dos muitos fatores que favorecem o aparecimento da doença. Simplificação da ramificação da árvore brônquica, congênita ou adquirida no período pós-natal, como resultado de uma infecção na infância, pode facilitar a ação de substâncias tóxicas do cigarro, o que lhes permite chegar mais longe, vias aéreas periféricas.

A bronquectasia parece ter uma história natural diferente. A lesão inicial em bronquectasias provavelmente ocorre nas pequenas vias aéreas (bronquíolos de menos de 2mm de diâmetro).

Provas que sustentam esta hipótese partem do que se conhece na fibrose cística, uma doença que causa dilatações extensas dos brônquios centrais. Antes das bronquectasias aparecerem, sinais claros de doença das pequenas vias aéreas são detectáveis pela avaliação da função pulmonar e estudos de imagem como tomografia computadorizada de tórax [66]. Na fibrose cística o transporte mucociliar é severamente comprometido pela quantidade reduzida de água no líquido periciliar [67,68].

Na discinesia ciliar, uma doença que também causa dilatação dos brônquios centrais, sinais de bronquiolite, especialmente o padrão descrito como “árvore em brotamento” na TCAR do tórax são frequentemente encontrados em áreas do pulmão. A perda do batimento ciliar em indivíduos com discinesia ciliar diminui a eficiência do transporte mucociliar, uma situação que parece ser comum em muitas das doenças que causam bronquiolite/bronquectasia [69].

Aqui também a estrutura pulmonar explica a importância do transporte mucociliar para a remoção de secreções das pequenas vias aéreas. A ramificação brônquica faz aumentar significativamente a área da seção transversal dos espaços aéreos distais. O movimento dos gases por diferença de pressão (convecção), gera fluxo de ar que ocorre, até certo grau nas vias respiratórias. O

aumento da área de seção transversal nos espaços aéreos distais faz com que o fluxo de ar caia drasticamente.

Falha em manter fluxo aéreo adequado interfere na capacidade de gerar uma tosse eficaz. Sem tosse, a eliminação de secreções respiratórias, na qual partículas biológicas, não biológicas e substâncias tóxicas fica totalmente dependente do transporte mucociliar<sup>[70]</sup>.

Na bronquectasia idiopática, embora o mecanismo causador da deficiência do transporte mucociliar seja desconhecido, também tem sido demonstrada a presença de sinais tomográficos de bronquiolite em regiões pulmonares onde a dilatação dos brônquios centrais ainda não foi detectada, e em outras áreas onde bronquiolite e bronquectasias estão presentes<sup>[5]</sup>.

Em 1950, Reid <sup>[4]</sup> publicou um estudo fundamental sobre a patologia de bronquectasias extensas, cujas conclusões ajudaram a clarear alguns aspectos intrigantes desta condição. Uma das constatações mais importantes foi evidência de redução das subdivisões brônquicas entre o hilo e a periferia do pulmão, especialmente no tipo de bronquectasia sacular. Quando era possível identificar restos remanescentes dos brônquios que faltavam, estes estavam obliterados por tecido fibroso e todas as gerações de brônquios e pequenas vias aéreas que deveriam surgir a partir deles tinham desaparecido completamente.

A combinação destes resultados, juntamente com a visualização de sinais de doença das pequenas vias aéreas na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (aprisionamento de ar e/ou árvore em brotamento) nos permitem supor que na bronquectasia difusa as lesões mais importantes e, provavelmente, as iniciais, ocorrem nas vias aéreas periféricas com menos de dois 2 mm de diâmetro, porque a sua dependência do transporte mucociliar e outros mecanismos de defesa das vias aéreas é muito maior do que nas vias respiratórias centrais. A perda acelerada e heterogênea das pequenas vias aéreas, decorrente de inflamação e obliteração por fibrose pode levar a uma distribuição altamente variável de gases nos espaços aéreos distais e uma redução na área de contato entre o gás nos alvéolos e o novo gás que chega em cada inspiração.

Estas lesões podem acontecer mais cedo e ser mais intensas em condições que causam bronquectasias difusas do que em pacientes com DPOC, e o slope da fase 3 no capnograma volumétrico e outras curvas de eliminação de gases por respiração única poderia ser especialmente adequada para detectá-las.

Dutrieue e colaboradores <sup>[71]</sup>, em seu trabalho publicado em 2000, demonstraram que o slope de fase 3, que é geralmente referida como um marcador de alterações das pequenas vias aéreas, demonstrou grande sensibilidade para assimetria intra-acinar, que pode ser uma propriedade do ácino relacionado com o padrão de ramificação assimétrica das vias aéreas ou pode ser produzida ou agravadas por condições de doenças que afetam os espaços aéreos distais.

O índice de depuração pulmonar (LCI), derivado das curvas de concentração obtidas durante o washout de respirações múltiplas é usado para quantificar a ineficiência na mistura de gases nos pulmões e tem sido considerada uma ferramenta valiosa para a detecção precoce de alterações na estrutura pulmonar em crianças com fibrose cística <sup>[40, 72, 73]</sup>.

Mas Verbanck e colaboradores <sup>[74]</sup> em seu trabalho publicado em 2012, concluíram que, embora LCI pode ser afetado por uma mudança estrutural nas pequenas vias aéreas, ele pode ser modificado também por mudanças estruturais nas vias aéreas mais proximais. Além disso, um simples aumento no espaço morto anatômico (comum em pacientes com bronquectasias) leva a um aumento LCI. Assim, LCI não é um teste de pequenas vias aéreas no sentido de que qualquer mudança observada na LCI não pode ser facilmente interpretado como um reflexo inequívoco de uma alteração estrutural das pequenas vias aéreas.

Explorar o papel da inclinação do slope3 normalizado pode valer a pena como um índice mais sensível de doença das pequenas vias aéreas, embora possa não ser igualmente sensível em discriminar a gravidade das alterações. A capnografia volumétrica pode ser uma maneira mais fácil e menos dispendiosa de medição do slope 3 em um número significativo de doenças pulmonares crônicas.



## 7. CONCLUSÃO

A espirometria e o TC6 foram capazes de demonstrar que os indivíduos com BCTO eram piores funcionalmente que os pacientes com BQNF;

As variáveis capnográficas slope2, slope3/Ve e slope3/EtCO<sub>2</sub> foram semelhantes entre os grupos;

Estes resultados parecem indicar que as curvas de eliminação de gases não são suficientemente sensíveis para monitorizar a gravidade das anormalidades estruturais. O papel da inclinação da fase 3 normalizada pode ser um índice interessante a ser explorado, possivelmente mais sensível para acometimento das pequenas vias aéreas, embora não necessariamente igualmente sensível em discriminar a gravidade de tais alterações.

## 8. REFERÊNCIAS

- [1] Laennec RTH. De l'auscultation mediate ou traité du diagnostic dès maladies despoumons e du coeur, fonde, principalement surce nouveaumoyen d'exploration. Paris 1819.
- [2] Barker, A.F. and E.J. Bardana, Jr., Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis*, 1988. **137**(4): p. 969-78.
- [3] 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.
- [4] Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5(3):233-47.
- [5] Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995;195(3):649-54.
- [6] Whitwell F. A Study of the Pathology and Pathogenesis of Bronchiectasis. *Thorax* 1952; 7:213-239.
- [7] Paschoal IA, Pereira MC, Gonçalves JR. Bronquiectasias. In Pereira CAC, Holanda MA (eds.). *Medicina Respiratória*. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. p. 802-814. ISBN: 978 – 85 – 388 – 0459 – 8.
- [8] Svartengren K, Philipson K, Svartengren M, et al. Clearance in smaller airways of inhaled 6µm particles in subjects with immotile-cilia syndrome. *Exp Lung Res* 1995; 21:667-682.
- [9] Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation instable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12:820-824.

- [10] Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: Future directions for lung function testing in COPD. *Respirology* 2014; doi:10.1111/resp.12388.
- [11] Kim WJ, Song JS, Park DW, et al. The effects of second hand smoke on chronic obstructive pulmonary disease in nonsmoking Korean adults. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2014; 29: 613-619.
- [12] Behrendt CE. Mild and moderate-to-Severe COPD in nonsmokers: Distinct Demographic Profiles. *Chest* 2005; 128(3): 1239-1244.
- [13] Lamprecht B, Schirnhöfer L, Kaiser B, et al. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian Bold study. *Respir Med* 2008; 102(12):1833-8.
- [14] Lopes AD, Shibuya K, Mathers CD et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal* 2006;27(2): 397-412.
- [15] J. Rezende Gonçalves, M. Corso Pereira, E. M. Figueiras Pedreiras de Cerqueira et al. Severe Obstructive disease: Similarities and differences between smoker and non-smoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2013; 19(1): 13-18.
- [16] Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D. et al. Volumetric Capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International Journal of COPD* 2007; 2(3):381-91.
- [17] Kars AH, Boagaard JM, Stijnen T et al. Dead space and slope from expiratory carbon dioxide tension-volume curve. *European Respiratory Journal* 1997; 10: 1829-1836.
- [18] Kars AH, Goorden G, Stijnen T et al. Does phase 2 of the expiratory PCO<sub>2</sub> volume curve have diagnostic value in emphysema patients? *European Respiratory Journal* 1995; 8(1): 86-92.

- [19] Wilschut FA, van der Grinten CP, Lamers RJ et al. Intrapulmonary gas mixing and the sloping alveolar plateau in COPD patients with macroscopic emphysema. *European Respiratory Journal* 1999; 14: 166-171.
- [20] Macklem PT, Mead J. Factors determining maximum expiratory flow in dogs. *Journal of Applied Physiology* 1968; 25(2): 159-69.
- [21] Ohrui T, Yanai M, Sekizawa K et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure with a new catheter. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 146(1): 88-91.
- [22] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1277-1284.
- [23] Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2002; 20:581-587.
- [24] Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1102-1108.
- [25] Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:142-146.
- [26] Tiddens HA, Pare PD, Hogg JC, et al. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:260-266.
- [27] Bass H, Henderson JAM, Heckscher T, et al. Regional Structure and Function in Bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97:598-609.

- [28] Lynch DA, Newell J, Hale V, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR* 1999; 173:53-58.
- [29] Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28(3):S 1-S 238.
- [30] Pereira CAC, Sato T. Limitação ao fluxo aéreo e capacidade vital reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo ou combinado? *J Pneumol* 1991; 17:59-68.
- [31] Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, et al. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 115:68-74.
- [32] Pereira MC, Isayama RN, Paschoal IA, et al. Distribution and morphometry of skeletal muscle fibers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia. *Muscle&Nerve* 2004; 30:796-798.
- [33] Cherniack NS, Carton RW. Factors associated with respiratory insufficiency in bronchiectasis. *Am J Med* 1966; 41:562-571.
- [34] Rabe KF, Agusti AG, Anzueto A, et al. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Disponível em URL:<http://goldcopd.com/> . 2006.
- [35] Pande JN, Jain BP, Gupta RG, et al. Pulmonary ventilation and gas exchange in bronchiectasis. *Thorax* 1971; 26:727-733.
- [36] Wright JL, Cagle P, Churg A, et al. Diseases of the Small Airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:240-262.
- [37] Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20:564-569.

- [38] Villalba WO, Pereira MC, Paschoal IA, et al. Six minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007; 131:217-222.
- [39] Solomon DA. Are small airways tests helpful in the detection of early airway obstruction? *Chest* 1978; 74:567-569.
- [40] Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009;78(3):339-55.
- [41] Romero PV, Lucangelo U, Lopez J. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Er Respir J* 1997; 10:1309-1315
- [42] Ribeiro MÂ, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr*. 2012;88(6):509-17.
- [43] Pereira DJ, Moreira MM, Paschoal IA, Martins LC, Metze K, Moreno Junior H. Near-fatal pulmonary embolism in an experimental model: hemodynamic, gasometric and capnographic variables. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):462-8.
- [44] Guang-Sheng Qi, Wen-Chao Gu, Wean-Lan Yang et al. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung* 2014; 192:661-668.
- [45] Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE et al. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO<sub>2</sub> expirograms. *Ann Biomed Eng* 1994; 22(3):293-306.
- [46] Weibel ER. Why Measure Lung Structure? *J Respir Crit Care Med* 2001; 163:314-5.

- [47] Hansen J.E, Ampaya EP. Human air space shapes, sizes, areas, and volumes. *Journal of Applied Physiology* 1975; 38(6):990-5.
- [48] Schwardt JD, Gobran SR, Neufeld GR, Aukburg SJ, Scherer PW. Sensitivity of CO<sub>2</sub> washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways. *Ann Biomed Eng.* 1991;19(6):679-97.
- [49] Veronez L, Moreira MM, Soares ST, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchicasis. *Lung.* 2010;188(3):263-268.
- [50] Paschoal IA, Mello MM, Terzi R, Pereira MC, Hermeni A, Baird G. Capnografia volumétrica na bronquectasia: obtenção de informações anatômicas acinares de forma não invasiva. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2002; 8:504.
- [51] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347-65.
- [52] Estenne M, Van Muylem A, Knoop C, Antoine M. Detection of obliterativ bronchiolitis after lung transplantation by indexes of ventilation distribution. *Am J Respir Crit Care Med* 2000. 162(3):1047-51.
- [53] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117.
- [54] Préaut C, Durand F, Mucci P, Caillaud C. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med.* 2000;30(1):47-61.

- [55] Almeida CC, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):163-8.
- [56] Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978; 298:1277-81.
- [57] Stănescu DC, Rodenstein DO, Hoeven C, Robert A. "Sensitive tests" are poor predictors of the decline in forced expiratory volume in one second in middle-aged smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:585-90.
- [58] Buist AS, Vollmer WM, Johnson LR, McCamant LE. Does the single-breath N<sub>2</sub> test identify the smoker who will develop chronic airflow limitation? *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:293-301.
- [59] Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, Paiva M, Vincken W. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:414-9.
- [60] Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94:1380-6.
- [61] Verbanck S, Paiva M, Schuermans D, Malfroot A, Vincken W, Vanderhelst E. Acinar and conductive ventilation heterogeneity in severe CF lung disease: back to the model. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188:124-32.
- [62] Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, Melot C, Noppen M, Vincken W, et al. Conductive and acinar lung-zone contributions to ventilation inhomogeneity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ;157(5 Pt 1):1573-7.

- [63] Verbanck S, Thompson BR, Schuermans D, et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zone of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012;67(9):789-795.
- [64] Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-59.
- [65] McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-75.
- [66] Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010 Feb;45(2):107-17.
- [67] 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;95:1005-15.
- [68] Randell SH, Boucher RC; University of north Carolina virtual lung group. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35(1):20-28
- [69] Boucher RC. Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(1):66-70.
- [70] 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.
- [71] Dutrieue B, Vanholsbeeck F, Verbanck S, Paiva M. A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(5):1859-67.

- [72] Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):129-34.
- [73] Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103(6):793-9.
- [74] Verbanck S, Paiva M, Schuermans D, Hanon S, Vincken W, Van Muylem A. Relationships between the lung clearance index and conductive and acinar ventilation heterogeneity. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(5):782-90.

# ANEXO 1

## VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY FOR THE EVALUATION OF CHRONIC AIRWAYS DISEASES

International Journal of COPD

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

## Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases

This article was published in the following Dove Press journal:  
International Journal of COPD  
23 September 2014  
Number of times this article has been viewed

Liliani Veronez<sup>1</sup>  
Monica Corso Pereira<sup>2</sup>  
Sílvia Maria Doria da Silva<sup>2</sup>  
Luisa Affi Barcaui<sup>2</sup>  
Eduardo Mello De Capitani<sup>2</sup>  
Marcos Mello Moreira<sup>2</sup>  
Ilma Aparecida Paschoal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy,  
University of Votuporanga  
(Educational Foundation of  
Votuporanga), Votuporanga,

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine,  
School of Medical Sciences, State  
University of Campinas (UNICAMP),  
Campinas, Sao Paulo, Brazil

**Background:** Obstructive lung diseases of different etiologies present with progressive peripheral airway involvement. The peripheral airways, known as the silent lung zone, are not adequately evaluated with conventional function tests. The principle of gas washout has been used to detect pulmonary ventilation inhomogeneity and to estimate the location of the underlying disease process. Volumetric capnography (VC) analyzes the pattern of CO<sub>2</sub> elimination as a function of expired volume.

**Objective:** To measure normalized phase 3 slopes with VC in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCB) and in bronchitic patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to compare the slopes obtained for the groups.

**Methods:** NCB and severe COPD were enrolled sequentially from an outpatient clinic (Hospital of the State University of Campinas). A control group was established for the NCB group, paired by sex and age. All subjects performed spirometry, VC, and the 6-Minute Walk Test (6MWT). Two comparisons were made: NCB group versus its control group, and NCB group versus COPD group. The project was approved by the ethical committee of the institution. Statistical tests used were Wilcoxon or Student's *t*-test; *P* < 0.05 was considered to be a statistically significant difference.

**Results:** Concerning the NCB group (N=20) versus the control group (N=20), significant differences were found in body mass index and in several functional variables (spirometric, VC, 6MWT) with worse results observed in the NCB group. In the comparison between the COPD group (N=20) versus the NCB group, although patients with COPD had worse spirometric and 6MWT values, the capnographic variables mean phase 2 slope (Slp2), mean phase 3 slope normalized by the mean expiratory volume, or mean phase 3 slope normalized by the end-tidal CO<sub>2</sub> concentration were similar.

**Conclusion:** These findings may indicate that the gas elimination curves are not sensitive enough to monitor the severity of structural abnormalities. The role of normalized phase 3 slope may be worth exploring as a more sensitive index of small airway disease, even though it may not be equally sensitive in discriminating the severity of the alterations.

**Keywords:** volumetric capnography, spirometry, bronchiectasis, 6MWT, bronchitis

### Introduction

The physiological principles of gas washout were first described more than 60 years ago and two different tests have been developed from them for clinical use: the single breath and the multiple gas washout techniques. It is said that these tests allow the detection of pulmonary ventilation inhomogeneity and also permit an estimate of the location of the underlying disease process.<sup>1</sup>

Inert gases, such as helium (He), nitrogen (N<sub>2</sub>), and sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>) have been used and the elimination curves that they produce during each expiration depict

Correspondence: Ilma Aparecida  
Paschoal  
Tessália Vieira de Camargo, 126 Cidade  
Universitária "Zeferino Vaz",  
Campinas, São Paulo, Brazil,  
CEP 18083-970  
Tel +55 19 3521 7907  
Email ilma@fcm.unicamp.br

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)

Dovepress

<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S62886>

International Journal of COPD 2014:9 983–989

983



© 2014 Veronez et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License. The full terms of the License are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the License are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

concentrations of the gas at different volumes until all the expiratory volume is expired. Irrespective of the gas used, all of the curves are the same and in each of them three phases can be identified: phase 1, with very low concentrations of the gas, which corresponds to the elimination of the air that is in the anatomic dead space; phase 2, generally a steep upward line, that represents the growing concentration of the gas that is eliminated from proximal alveolated air spaces; and phase 3, that is almost a plateau line and represents the elimination of the gas from most of the alveoli in the lungs.

The peripheral airways have been termed the silent lung zone because the conventional lung function tests are unable to detect their involvement in disease processes.

The phase 3 slope is an important feature of gas washout curves and contains information about gas transport in the alveolated airways of the lung periphery. It varies in many pathological conditions of the lungs.<sup>2-7</sup>

Volumetric capnography is a technique that analyzes the pattern of CO<sub>2</sub> elimination as a function of expired volume. It produces a curve, the capnogram, that represents the total amount of CO<sub>2</sub> eliminated by the lungs during each breath. As we would expect, the capnogram has the same form as the other gas elimination curves, with the advantage of being obtained with a gas that is normally produced in the body and eliminated by the lungs.<sup>8,9</sup>

The objective of this study was to measure normalized phase 3 slopes with volumetric capnography in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCB) and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the bronchitic phenotype (cough, hypersecretion, wheezing) in order to compare the slopes obtained for the two groups.

## Subjects and methods

Our hospital (teaching hospital of the State University of Campinas) is a reference center for pulmonary diseases and we select for outpatient follow-up all the non-smoker patients with chronic sputum production and the smoker patients with the most severe manifestations of COPD (among other diseases not related to this study).

Twenty patients with NCB (NCB group) and 20 patients with COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] grade 3 and 4 of airflow limitation)<sup>10</sup> with hypersecretion phenotype (chronic bronchitis [CB] group) were serially enrolled at the moment of their routine evaluation at our outpatient clinic. All patients who agreed to participate in the study were submitted to the pulmonary function tests (spirometry and volumetric capnography) and the 6-Minute Walk Test (6MWT) on the same day of their consultation.

A control group was established for the group of patients with bronchiectasis, paired by sex and age. These 20 subjects of the control group were volunteers who signed an informed consent form, and they all were nonsmokers, had no respiratory symptoms whatsoever, and no past or present history of lung disease. They all performed spirometry, volumetric capnography, and the 6MWT.

For the 6MWT, all patients were tested by the same technician under standardized conditions in accordance with the standards of the American Thoracic Society.<sup>11</sup> Baseline blood pressure and heart rate were measured, and oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) was determined using a finger probe pulse oximeter (Nonin WristOx 3100™ (Nonin, Plymouth, MN, USA)). The pulse signal was carefully observed for at least 20 seconds, and the most frequent value on display, measured with a good pulse signal, was chosen. Saturation was measured at rest and immediately after the end of the 6-minute period, and the patients were carefully observed during the test to avoid dangerously exceeding their exercise limits. According to the American Thoracic Society guidelines,<sup>11</sup> SpO<sub>2</sub> should not be used for constant monitoring during the exercise and the technician must not walk with the patient to observe SpO<sub>2</sub>.

Desaturation was calculated as the resting oxygen saturation minus oxygen saturation after the 6-minute period. For the purpose of data analysis, a cut-off value for desaturation of 4% was chosen, which means a decrease in SpO<sub>2</sub> from baseline >4%. The 4% fall was validated in a study<sup>12</sup> of exercise-induced hypoxemia during maximal exercise tests in athletes. Concerning the distance walked in the 6MWT, a cut-off of 400 m was chosen.

Pulmonary function tests were performed using a spirometer (Easy one-PC®; ndd, Switzerland) and the values of forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were analyzed. Reference values for the Brazilian population<sup>13</sup> were used. FVC and FEV<sub>1</sub> were expressed as a percent of the predicted value.

For the capnographic measurements, a CO<sub>2</sub>SMOS Plus 8100 Dixtal/Novametrix® (Respironics, Murrsville, PA, USA) was used. The subjects remained breathing at tidal volume for a period of 4 minutes, during which time the variables were measured and the data were stored in the computer (software Analysis Plus®). At the end of data collection, an offline sequence of the respiratory cycles of the subjects was selected to accommodate a variation of <15% for expiratory tidal volume and of <5% for end-tidal concentration of CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) tension. The respiratory cycles, those presenting phase 3 slope values of zero, were excluded; for each of the measurements a mean value was determined.

The mean values of capnography, spirometry, and 6MWT for the three groups (NCB, BC, and controls) were determined. All subjects had their capnographic, spirometric, and variables of the 6MWT compared with the appropriate tests (Wilcoxon or Student's *t*-test); differences were considered significant with  $P < 0.05$ .

Approval for the use of patient data was obtained from the Research Ethics Committee of the Medical School of the State University of Campinas (UNICAMP).

## Results

Clinical data (age, sex, body mass index [BMI]) and functional data (spirometry, capnography, 6MWT) of subjects from the NCB group and the control group are shown in Table 1. All patients in the NCB group and the control group were nonsmokers. Concerning clinical parameters, only BMI

**Table 1** Comparison between patients with NCB and control group

	NCB (N=20)	Control group (N=20)	P
Age (years)	48.3±18.4	47.1±16.6	0.823**
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.1±4.7	25.4±2.7	0.022*
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	56.5±18.4	99.3±19.6	<0.0001**
FVC (% predicted)	64.6±13.1	97.5±18.7	<0.0001**
FEV <sub>1</sub> /FVC	70.4±14.6	81.9±14.6	0.011*
PEF (% predicted)	51.3±14.6	58.7±36.6	0.245*
6MWD (m)	445.7±159.9	538.9±90.8	0.006*
Δ saturation (%)	-0.4±1.6	0.9±1.1	0.001**
Ve (mL)	502.0±150.0	589.5±150.0	0.120**
Te (s)	2.3±0.5	2.8±0.5	0.060*
Ti (s)	1.5±0.4	1.8±0.4	0.027**
Slope 2 (mmHg/L)	257.7±109.3	332.0±100.6	0.031**
Slope 3/Ve	0.07±0.06	0.02±0.06	<0.001*
Slope 3/EtCO <sub>2</sub>	0.9±0.4	0.3±0.1	<0.0001*
MV (L)	8.0±2.1	7.6±2.1	0.607**
RR (cycles/m)	16.5±3.4	13.8±4.1	0.033**
Ve (mL/Kg)	8.6±2.7	8.4±2.3	0.798**
Vd/Vt aw	0.30±0.08	0.26±0.06	0.072**
EtCO <sub>2</sub>	32.9±5.2	35.1±4.3	0.157**
VCO <sub>2</sub> /br	10.2±3.5	15.5±6.8	0.008**
VCO <sub>2</sub> (mL/m)	157.5±8.3	192.6±10.6	0.013**

**Notes:** All spirometric measurements (FVC, FEV<sub>1</sub>, and PEF) correspond to the values obtained after the use of bronchodilator. \*Mann-Whitney test; \*\*Student's *t*-test; values expressed in mean ± SD;  $P < 0.05$  was considered to be a statistically significant difference.

**Abbreviations:** 6MWD, walked distance in the 6-minute walk test; Δ saturation, difference between baseline pulse saturation and saturation at the final of the 6-minute walk test; BMI, body mass index; EtCO<sub>2</sub>, end-tidal CO<sub>2</sub>; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; MV, quantity of air inhaled expressed in terms of volume per minute; NCB, non-cystic fibrosis bronchiectasis; PEF, peak of expiratory flow; RR, respiratory rate; SD, standard deviation; Slope 3/EtCO<sub>2</sub>, slope 3 normalized by end-tidal CO<sub>2</sub>; Slope 3/Vt, slope 3 normalized by tidal volume; Te, duration of the expiratory phase; Ti, duration of the inspiratory phase; VCO<sub>2</sub>, the volume of CO<sub>2</sub> produced; VCO<sub>2</sub>/br, excretion of CO<sub>2</sub> per breath; Vd/Vt aw, deadspace volume by tidal volume ratio; Ve, expired tidal volume.

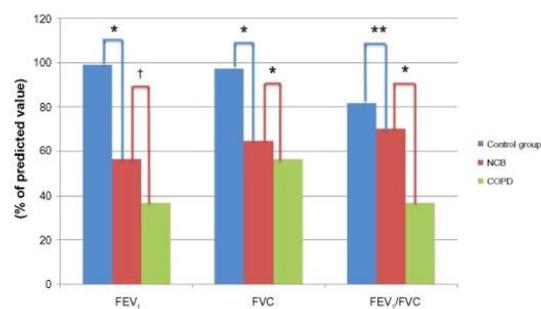
was different between the two groups, with higher values in the control group ( $P=0.022$ ).

As for spirometric variables, determined after the use of bronchodilator, FEV<sub>1</sub> ( $P < 0.0001$ ), FVC ( $P < 0.0001$ ) and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio ( $P=0.011$ ) were worse in NCB patients. The NCB group had FVC less than the lower limit of the range of predicted values more often than the control group ( $P < 0.0001$ ) (Figure 1).

The mean 6MWT distance was lower in the bronchiectasis group compared with control group ( $P=0.006$ ) and no significant drop in saturation happened at the end of the 6-minute walk in either group.

Regarding capnographic variables, mean expiratory tidal volume (Ve), mean expiratory volume normalized by weight in kilograms (Ve/kg), mean expiratory time (Te), mean minute volume (MV), mean airway dead space (VD/VT aw), mean peak expiratory flow (PEF), and mean EtCO<sub>2</sub> were similar in the NCB and control groups. The mean inspiratory time was longer in the control group ( $P=0.028$ ); the mean total respiratory rate (RR) was higher in patients with bronchiectasis. The mean SIp2 was lower in NCB patients ( $P=0.031$ ); the mean phase 3 slope normalized by the mean expiratory volume (Slp3/Ve) or by the EtCO<sub>2</sub> concentration (Slp3/EtCO<sub>2</sub>) was greater in NCB patients ( $P=0.0003$  and  $P < 0.0001$ , respectively). The mean volume of CO<sub>2</sub> eliminated during each breath was higher in the control group.

The comparison between the group of patients with bronchiectasis and the group of patients with severe COPD (GOLD 3 and 4) showed that bronchitic COPD patients were significantly older ( $P < 0.001$ ), but the two groups had similar BMIs. The data of the groups are shown in Table 2.



**Figure 1** Comparison between mean values of spirometric parameters of the three groups: control, NCB, and COPD (FEV<sub>1</sub> and FVC shown as percentage predicted value).

**Notes:** \* $P < 0.0001$ ; \*\* $P = 0.01$ ; † $P > 0.05$ .

**Abbreviations:** COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; NCB, non-cystic fibrosis bronchiectasis.

As for spirometric variables, patients with bronchiectasis (NCB group) had significantly better FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, and PEF than the patients with chronic bronchitis COPD (COPD group) ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.0001$ , and  $P = 0.002$ , respectively). Both groups had measurements of FVC below the lower limit of the expected value with high and similar frequency (90% for the NCB group, 95% for the COPD group) (Figure 1).

Eighty percent of bronchiectasis patients had an FEV<sub>1</sub>/FVC ratio greater than 0.7 and 95% of the patients with chronic bronchitis had it lower than 0.7 ( $P < 0.0001$ ).

In the 6MWT, mean walk distance was lower in patients with chronic bronchitis ( $P = 0.044$ ), as well as the saturation before the test ( $P < 0.001$ ). A fall of four or more percentage points at the end of the 6MWT was more frequent among patients with chronic bronchitis than among the subjects with bronchiectasis ( $P = 0.029$ ), as was the finding of a walk distance shorter than 400 m ( $P = 0.027$ ).

Regarding capnographic variables, Ve, Te, Ti, MV, RR, Ve/kg, V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> aw, and PEF were similar in COPD and NCB groups. Also no significantly different values for SIp2, SIp3/Ve, and SIp3/EtCO<sub>2</sub> were found. The EtCO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>/br, and VCO<sub>2</sub> were significantly higher in COPD than in NCB patients ( $P = 0.024$ ,  $P = 0.041$ ,  $P = 0.006$ , respectively) (Figure 2).

**Table 2** Comparison between patients with NCB and COPD patients

Variable	NCB (N=20)	COPD (N=20)	P-value
Age (years)	48.3±18.4	65.7±7.4	<0.001*
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.1±4.7	25.0±6.2	0.278**
FVC (% predicted)	64.6±13.1	56.8±12.2	0.059**
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	56.5±18.4	36.9±12.3	<0.001**
FEV <sub>1</sub> /FVC	70.4±14.6	50.4±10.3	<0.0001**
PEF (% predicted)	51.3±19.8	32.6±14.1	0.002**
SpO <sub>2</sub> (%)	96.1±2.6	92.3±1.8	<0.0001**
6MWD (m)	445.7±159.9	353.8±88.2	0.044*
Δ saturation (%)	-0.4±1.6	-2.4±1.9	<0.001*
Slope 2 (mmHg/L)	257.7±109.3	235.5±93.2	0.493**
Slope 3/Ve	0.08±0.06	0.07±0.05	0.749**
Slope 3/EtCO <sub>2</sub>	0.93±0.46	0.94±0.33	0.992**

**Notes:** All spirometric measurements (FVC, FEV<sub>1</sub>, and PEF) correspond to the values obtained after the use of bronchodilator. \*Mann–Whitney test; \*\*Student's t-test; values expressed in mean ± SD;  $P < 0.05$  was considered to be a statistically significant difference.

**Abbreviations:** 6MWD, walked distance in the 6-minute walk test; Δ saturation, difference between baseline pulse saturation and saturation at the final of the 6-minute walk test; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EtCO<sub>2</sub>, end-tidal CO<sub>2</sub>; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; NCB, non-cystic fibrosis bronchiectasis; PEF, peak of expiratory flow (L/second); SD, standard deviation; Slope 3/EtCO<sub>2</sub>, slope 3 normalized by EtCO<sub>2</sub>; Slope 3/Ve, slope 3 normalized by expired tidal volume; SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation.

## Discussion

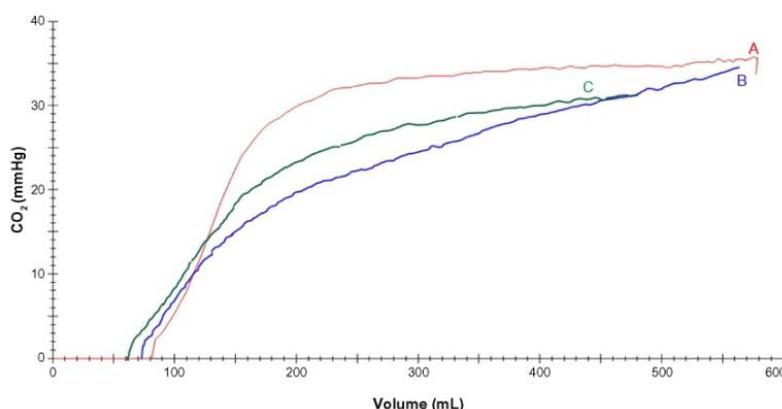
The analysis of the results of the comparison between the group of NCB patients and the control group, regarding the spirometric variables, shows that patients were significantly different from controls and had moderate obstructive disease with reduced FVC.

In the 6MWT, the NCB patients walked shorter distances than the controls, but the mean distance walked was greater than 400 m, a figure accepted as within normal limits.

In the capnographic measurements, the values of SIp2 (smaller), and of SIp3/Ve and SIp3/EtCO<sub>2</sub> (greater), for the NCB group were significantly different from the control group. The SIp2 depicts the removal of CO<sub>2</sub> from the alveoli, which are at the end of smaller airway paths. The branching of the bronchial tree, designed to fill the volume of the chest, allows the existence of paths of different lengths to the membrane for gas exchange; ie, to the alveoli. The more or less rapid rise in the concentration of CO<sub>2</sub> in exhaled air at the end of the elimination of air from the anatomic dead space determines the slope of phase 2 of the volumetric capnogram and reflects the elimination of CO<sub>2</sub> that comes from these shortest paths. Steeper slopes of phase 2 allow us to suppose that there are short branches of the bronchial tree occupying all spaces located within short distances from the central axis of the tree (the trachea). Therefore, normal individuals should have greater SIp2 than patients with lung diseases that reduce the number of these short paths. Phase 3 of the volumetric capnogram represents the elimination of CO<sub>2</sub> from most of the alveoli and in normal individuals is almost a plateau, with a slight upward slope. The SIp3 should therefore be small. Increases in SIp3 happen in situations of heterogeneous involvement of the distal air spaces, which lead to heterogeneous distribution of the air in these regions and reduced area of contact between the CO<sub>2</sub> that crosses the alveolar–capillary membrane and the renewed air that arrived in the previous inspiration. Larger values of SIp3/Ve and SIp3/EtCO<sub>2</sub> in patients suggest the existence of structural damage to the peripheral lung, which promotes this heterogeneous distribution of ventilation.<sup>2,3</sup>

The comparison between the NCB group and the group of patients with COPD GOLD 3 and 4 revealed that individuals with COPD had much worse spirometric values, walked less than 400 m, and desaturated four or more percentage points with a significantly higher frequency than patients with bronchiectasis (Table 2).

Spirometry and the 6MWT were able to demonstrate that individuals with COPD had worse disease than patients with bronchiectasis. However, the capnographic variables SIp2, SIp3/Ve, and SIp3/EtCO<sub>2</sub> were similar in both groups.



**Figure 2** Curves of volumetric capnography of control (A), bronchiectasis (B), and COPD (C) groups (representative curves).

**Notes:** (A)  $\text{EtCO}_2 = 35.1$  mmHg;  $\text{Ve} = 590$  mL; Slope  $3 = 11.17$  mmHg/L. (B)  $\text{EtCO}_2 = 32.9$  mmHg;  $\text{Ve} = 502$  mL; Slope  $3 = 32.05$  mmHg/L. (C)  $\text{EtCO}_2 = 36.8$  mmHg;  $\text{Ve} = 589$  mL; Slope  $3 = 34.10$  mmHg/L.

**Abbreviations:** COPD, chronic obstructive pulmonary disease;  $\text{EtCO}_2$ , end-tidal  $\text{CO}_2$ .

These findings may show that capnography is not able to differentiate between the different types of structural disease shown by these groups, and is not sensitive to the worse clinical condition of the COPD patients.

It is very difficult to monitor the progression of structural abnormalities in both diseases (NCB and COPD) and this was not a longitudinal study, so making statements about progression is not appropriate.

Cosio et al,<sup>14</sup> in a fundamental study published in 1978, demonstrated that structural changes in small airways of susceptible smokers with smoking histories greater than 35 pack-years could be reflected in the nitrogen single-breath washout test. Increasing pathology scores (that included evaluation of inflammatory cell infiltrate, squamous cell metaplasia of the airway epithelium, and airway wall fibrosis) of the small airways (<2 mm internal diameter) were accompanied by increasing ventilation heterogeneity as measured from the  $\text{N}_2$  phase 3 slope of the single-breath washout test. This test of unevenness of ventilation could detect structural changes in the small airways of smokers long before spirometry could. But this measurement produced deceiving results in predicting decline of  $\text{FEV}_1$ <sup>15,16</sup> and these data agree with the findings in this study.

The pattern of decreasing or increasing gas concentrations during the multiple-breath washout tests has the potential to anatomically locate the affected small airways in acinar and conductive lung zones through increased phase 3 slope indices  $S_{\text{acin}}$  (acinar lung zone) and  $S_{\text{cond}}$  (conductive lung zone).<sup>17</sup> These calculations allowed the determination of the relative contribution of conductive and acinar airspaces in diseases such as asthma,<sup>18</sup> cystic fibrosis,<sup>19</sup> and COPD,<sup>20</sup> and in conditions such as aging.<sup>21</sup>

In volumetric capnography,  $\text{CO}_2$  concentration is analyzed during multiple breaths, on average more than 50 breaths, but the pattern of elimination for an individual shows small variations from breath to breath due to the steady supply of  $\text{CO}_2$  to the lungs. This aspect of volumetric capnography probably makes it less informative than the classical, sophisticated, and more expensive multiple-breath washout tests.

Nevertheless, perhaps the natural histories of both diseases evaluated here have differences that justify the findings of the present study. Chronic bronchitis associated with smoking is caused by the toxic action of many substances produced by burning tobacco that are repeatedly inhaled by the smokers. Generally all smokers have a productive cough, at least in the morning soon after waking up; however, not all smokers will have airflow obstruction on spirometry. Those individuals who develop obstructive disease are characterized as COPD patients. The airflow obstruction in COPD happens when there are structural changes in small airways and/or alveoli.<sup>22,23</sup> Apparently, all smokers have proximal airway injury, but only a variable percentage also have peripheral structural lesions.<sup>10</sup>

Patients with severe COPD thus have proximal and distal changes in the airways that are sequential or almost simultaneous, but may certainly occur earlier in the proximal airways. The reason why only a few smokers develop COPD is still unknown. However, it can be speculated that the structure of the bronchial tree may be one of many factors that favor the onset of the disease. Simplification of the bronchial tree branching, either congenital or acquired in the postnatal period as a result of an infection in childhood, may facilitate the action of toxic substances from cigarettes, allowing them to reach further down the airways.

Bronchiectasis appears to have a different natural history. The initial lesion in bronchiectasis most likely occurs in the small airways (bronchioles of less than 2 mm in diameter). Evidence supporting this hypothesis is available for cystic fibrosis, a disease that progresses with extensive dilation of central bronchi. Before bronchiectasis appears, clear signs of small airways disease are detectable by lung function evaluation and imaging studies such as a computed tomography (CT) scan of the chest.<sup>24</sup> In cystic fibrosis, the mucociliary transport is severely compromised by the reduced amount of water in the periciliary liquid.<sup>25-27</sup>

In ciliary dyskinesia, a disease that also causes dilation of the central bronchi, CT signs of bronchiolitis, especially the pattern described as “tree-in-bud” on high-resolution CT scans of the chest, are very often found in areas of the lung without dilated central bronchi. The loss of cilia beating in subjects with ciliary dyskinesia decreases the efficiency of mucociliary transport, a situation that seems to be common to many of the diseases that cause bronchiolitis/bronchiectasis.<sup>26</sup>

Again, the structure explains the importance of lung mucociliary transport for the removal of secretions in the small airways. Bronchial branching does significantly increase the cross-sectional area of the distal airspaces. The movement of gases by pressure (convection), which generates airflow, happens to some extent in the airways. The increased cross-sectional area in the distal air spaces causes airflow to drop dramatically. Failure to maintain adequate flow interferes with the ability to generate effective cough. Without cough, elimination of respiratory secretions, that trap biological and non-biological particles and many diluted or cross-linked toxic substances, is entirely dependent on mucociliary transport.<sup>28</sup>

In idiopathic bronchiectasis, although the causative mechanism of mucociliary transport impairment is unknown, the presence of tomographic signs of bronchiolitis in lung regions where dilatation of the central bronchi are not yet detected has been demonstrated; other areas show both bronchiolitis and bronchiectasis.<sup>29</sup>

In 1950, Reid<sup>30</sup> published a cornerstone study on the pathology of extensive bronchiectasis, whose conclusions cleared many intriguing aspects of this condition. One of the most important findings was the reduction of bronchial subdivisions between the hilum and the periphery of the lung, especially in the saccular type of bronchiectasis. The missing bronchi, whenever their remnants could be identified, were obliterated by fibrous tissue and all the generations of bronchi and small airways that should arise from them had completely disappeared.

The combination of these findings with the visualization of signs of small airway disease on high-resolution CT scans of the chest (air trapping and/or tree-in-bud) allow us to hypothesize that in diffuse bronchiectasis the most important and probably most initial lesions occur in the small airways of less than 2 mm in diameter because their dependence on mucociliary clearance and other airway defense mechanisms is much greater than in central airways. The accelerated and heterogeneous loss of small airways, through inflammation and fibrous obliteration, may lead to a highly variable distribution of gases in the distal air spaces and a reduction in the area of contact between the gas in the alveoli and the new gas that arrives at each inspiration.

These lesions may happen earlier and be more intense in conditions that cause diffuse bronchiectasis than in COPD patients and the slope of phase 3 in the volumetric capnogram and other single-breath washout curves could be specially suited to detect them.

Dutrieue et al,<sup>31</sup> in their work published in 2000, demonstrated that the phase 3 slope, which is generally referred to as a marker of small airway alterations, showed great sensitivity to intra-acinar asymmetry, which can be a property of the acinus related to the asymmetric branching pattern of the airways or may be produced or aggravated by disease conditions that affect distal airspaces.

The lung clearance index (LCI), derived from the concentration curves obtained during a multiple-breath washout and used to quantify the inefficiency in gas mixing in the lungs, has been considered a valuable tool for early detection of lung structure alterations in children with cystic fibrosis.<sup>1,32,33</sup>

But Verbanck et al,<sup>34</sup> in their work published in 2012, concluded that although LCI can potentially be affected by a structural change in the small airways, it can be modified likewise by structural changes in more proximal airways. In addition, a simple increase in anatomical dead space (common in bronchiectasis patients) leads to an LCI increase. Hence, LCI is not a small airway test in the sense that any observed change in LCI cannot be readily interpreted as the unequivocal reflection of a structural alteration of the small airways.

The role of normalized phase 3 slope may be worth exploring as a more sensitive index of small airway disease, even though it may not be equally sensitive in discriminating the severity of the alterations. Volumetric capnography may be an easier and less expensive way of measuring phase 3 slopes in a significant number of chronic lung diseases.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

- Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009;78(3):339–355.
- Ribeiro MÂ, Silva MT, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(6):509–517.
- Almeida CC, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):163–168.
- Veronez L, Moreira MM, Soares ST, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung*. 2010;188(3):263–268.
- Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):9–12.
- Moreira MM, Terzi RG, Paschoal IA, Martins LC, Oliveira EP, Falcão AL. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):e97–e99.
- Pereira DJ, Moreira MM, Paschoal IA, Martins LC, Metzke K, Moreno Junior H. Near-fatal pulmonary embolism in an experimental model: hemodynamic, gasometric and capnographic variables. *Rev Bras Cir Cardíovasc*. 2011;26(3):462–468.
- Schwardt JD, Gobran SR, Neufeld GR, Aukburg SJ, Scherer PW. Sensitivity of CO<sub>2</sub> washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways. *Ann Biomed Eng*. 1991;19(6):679–697.
- Schreiner MS, Leksell LG, Gobran SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. Microemboli reduce phase III slopes of CO<sub>2</sub> and invert phase III slopes of infused SF<sub>6</sub>. *Respir Physiol*. 1993;91(2–3):137–154.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117.
- Préfaut C, Durand F, Mucci P, Caillaud C. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med*. 2000;30(1):47–61.
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.
- Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978;298(23):1277–1281.
- Stănescu DC, Rodenstein DO, Hoeven C, Robert A. “Sensitive tests” are poor predictors of the decline in forced expiratory volume in one second in middle-aged smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(3):585–590.
- Buist AS, Vollmer WM, Johnson LR, McCamant LE. Does the single-breath N<sub>2</sub> test identify the smoker who will develop chronic airflow limitation? *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(2):293–301.
- Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, Paiva M, Vincken W. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):414–419.
- Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;94(4):1380–1386.
- Verbanck S, Paiva M, Schuermans D, Malfroot A, Vincken W, Vanderhelst E. Acinar and conductive ventilation heterogeneity in severe CF lung disease: back to the model. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188(2):124–132.
- Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, et al. Conductive and acinar lung-zone contributions to ventilation inhomogeneity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1573–1577.
- Verbanck S, Thompson BR, Schuermans D, et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012;67(9):789–795.
- Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435–459.
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567–1575.
- Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):107–117.
- Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998;95(7):1005–1015.
- Boucher RC. Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(1):66–70.
- Randell SH, Boucher RC, University of North Carolina Virtual Lung Group. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(1):20–28.
- 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):667–682.
- Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995;195(3):649–654.
- Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5(3):233–247.
- Dutrieue B, Vanholsbeeck F, Verbanck S, Paiva M. A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. *J Appl Physiol (1985)*. 2000;89(5):1859–1867.
- Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):129–134.
- Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103(6):793–799.
- Verbanck S, Paiva M, Schuermans D, Hanon S, Vincken W, Van Muylem A. Relationships between the lung clearance index and conductive and acinar ventilation heterogeneity. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;112(5):782–790.

International Journal of COPD

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-copd-journal>

Dovepress

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

**ANEXO 2**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Os voluntários que participarem da pesquisa serão pacientes oriundos dos ambulatórios do Serviço de Pneumologia e Doenças do Tórax do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp-SP), com diagnóstico clínico de Bronquectasia. Não haverá pesquisa com grupos vulneráveis. A pesquisa tem como objetivo avaliar a evolução da doença, através da análise retrospectiva dos prontuários médicos, exames de capnografia volumétrica e espirometria, medidas de volumes pulmonares, teste da caminhada dos seis minutos e, acometimento bronquiolar e aprisionamento aéreo encontrados na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR), e realizar a cultura do escarro periodicamente para avaliar se há colonização crônica das secreções. Depois, relacionar essas variáveis com o número e a gravidade das exacerbações e com a evolução funcional, e caracterizar as possíveis alterações pulmonares e funcionais que possam surgir. Toda a pesquisa será realizada de forma não-invasiva, não colocando o paciente em desconforto ou riscos previsíveis.

Os benefícios esperados são caracterizar a população estudada e identificar as alterações estruturais e funcionais decorrentes da doença, tornando o diagnóstico mais confiável e completo, o que melhorará o manejo terapêutico dos doentes. A identidade dos participantes será mantida em sigilo, os resultados da pesquisa serão apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa, os dados coletados só serão utilizados para propósitos de publicação científica ou educativa.

Nome:.....

HC: ..... RG: ..... Idade:..... Anos:.....

Endereço: .....

..... Telefone para contato: .....

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

Assinatura do paciente: .....

Assinatura do pesquisador responsável: .....

# ANEXO3

## 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.

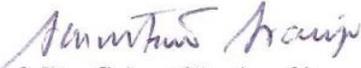
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também 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