

JÚNIA REZENDE GONÇALVES

**DOENÇA OBSTRUTIVA GRAVE:
similaridades e diferenças em pacientes portadores de doença
pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e/ou bronquiectasias**

CAMPINAS

Unicamp

2010

JÚNIA REZENDE GONÇALVES

**DOENÇA OBSTRUTIVA GRAVE:
similaridades e diferenças em pacientes portadores de doença
pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e/ou bronquiectasias**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF. DRA. ILMA APARECIDA PASCHOAL

CAMPINAS

Unicamp

2010

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

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

G586d Gonçalves, Júnia Rezende
Doença obstrutiva grave: similaridades e diferenças em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e ou bronquiectasias / Júnia Rezende Gonçalves. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

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

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Bronquiectasia. 3. Broncodilatadores. 4. Testes de função respiratória. I. Paschoal, Ilma Aparecida. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Severe obstructive disease: similarities and differences between patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and /or bronchiectasis

Keywords: • Chronic obstructive pulmonary disease
• Bronchiectasis
• Bronchodilatador
• Respiratory function tests

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal
Prof. Dr. José Antonio Baddini Martinez
Prof. Dr. Ivan Felizardo Contrera Toro

Data da defesa: 26-02-2010

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Júnia Rezende Gonçalves

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ilma Aparecida Paschoal

Membros:

1. Prof^a. Dr^a. Ilma Aparecida Paschoal

2. Prof. Dr. José Antônio Baddini Martinez

3. Prof. Dr. Ivan Felizardo Contrera Toro

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

Data: 26/02/2010

DEDICATÓRIA

*Ao meu pai, Jair Rezende Gonçalves (in memorian),
por sua vida devotada à família e ao trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que participaram deste estudo e seus familiares, pela generosidade de colaborar para o meu aprendizado, apesar da angústia que sempre acompanha as doenças crônicas. Agradeço por todos os momentos que estivemos juntos, que para mim em nada foram sofridos.

Ilma, querida orientadora, pela nobreza dos seus sentimentos e decisões. Agradeço pelo seu precioso tempo e carinho que foram dedicados a mim e a este trabalho.

Mônica, estimada professora e amiga, permanentemente solícita, serei sempre grata pela confiança depositada em mim nestes anos todos.

À minha mãe, pelo exemplo, e empenho na minha formação.

Marcelo, por trazer graça e alegria para a minha vida, e à sua maravilhosa família, pelo amor incondicional.

Às minhas irmãs, cunhados e sobrinhos, pelo apoio nos momentos difíceis.

Ana Maria e Gisele, pelo incentivo e amizade.

Elza, pela leitura dos exames radiológicos.

Juan, pelo auxílio na execução dos exames radiológicos.

Aos fisioterapeutas do Hospital das Clínicas da UNICAMP, especialmente Wander e Luciana.

Néder e Vera, por me assistirem tantas vezes.

*A treva mais estrita já pousara
sobre a estrada de Minas, pedregosa,
e a máquina do mundo, repelida,*

*se foi miudamente recompondo,
enquanto eu, avaliando o que perdera
seguia vagaroso, de mãos pensas*

(do poema “A Máquina do Mundo”, Carlos Drummond de Andrade)

DOENÇA OBSTRUTIVA GRAVE: SIMILARIDADES E DIFERENÇAS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) E/OU BRONQUIECTASIAS

Pacientes com defeito obstrutivo podem responder aos broncodilatadores (BD) na espirometria com aumento do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1) e/ou da capacidade vital forçada (CVF), sendo chamados respondedores de fluxo e/ou de volume, respectivamente. No entanto, ainda acontece debate considerável na definição de resposta ao BD, com a existência de critérios distintos propostos pelas sociedades de pneumologia. Estudos prévios demonstraram que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave caracteriza-se por uma maior resposta de volume (RV) e menor resposta de fluxo (RF).

Os objetivos principais deste trabalho foram descrever e comparar pacientes portadores de doença obstrutiva grave, com ou sem história prévia de tabagismo (> 10 anos/maço), por meio da análise de seus parâmetros funcionais, de repercussão sistêmica, e estruturais; testar se os respondedores de volume são pacientes mais graves que os respondedores de fluxo e os não respondedores, de acordo com as definições da SBPT (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia), da ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*), e de Paré et al. ($\Delta VEF_1/\Delta CVF > 1 = RF$ ou $< 1 = RV$).

Sessenta e oito pacientes (idade $55,9 \pm 13,7$ anos; VEF_1 $31,9 \pm 10,2$ % do previsto) realizaram espirometria pré e pós-BD, manovacuometria, bioimpedância, teste de caminhada dos 6 minutos (TC6), radiograma e tomografia de alta resolução do tórax (TCAR), e responderam a um questionário clínico.

Dos 68 incluídos, 37 tinham o diagnóstico clínico de DPOC e 31, de bronquiectasias extensas.

Comparando os 33 fumantes aos 35 não fumantes, não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis clínicas, funcionais e de repercussão sistêmica, exceto pela capacidade vital, significativamente menor nos não fumantes ($p = 0,000$). No radiograma, o

diafragma rebaixado na incidência em perfil foi mais frequentemente encontrado nos fumantes ($p = 0,0470$). Na TCAR, bronquiectasias foram encontradas em 48,5% dos fumantes. Os sinais de bronquiolite foram significativamente mais pronunciados nos não fumantes ($p = 0,0004$), visualizados em 94,3% da amostra. Contudo, eles foram expressivos também nos fumantes, encontrados nas tomografias de 57,6% deles.

Encontramos 16, 20 e 29 pacientes com RV de acordo com a SBPT, ATS/ERS e Paré et al., respectivamente. Segundo os critérios de Paré et al., houve 18 pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do previsto entre 29 com RV, e 12 com $VEF_1 < 30\%$ do previsto entre 39 sem RV ($p = 0,0101$).

Os 32 pacientes com distância caminhada ≥ 350 metros no TC6 apresentaram a mediana da relação massa magra/massa gorda significativamente maior que os 18 com distância caminhada < 350 metros ($p = 0,0076$).

A abordagem conjunta de doenças de via aérea de várias etiologias mostrou-se corroborada por vários dos achados deste estudo. Os critérios de Paré et al. detectaram mais RV entre os pacientes com doença brônquica grave do que os critérios tradicionais. A RV associou-se à maior gravidade da obstrução brônquica quando os critérios de Paré et al. foram empregados. O aumento proporcional da massa gorda, e não somente a perda de massa magra, pode ser um precursor do desenvolvimento de limitação funcional.

SEVERE OBSTRUCTIVE DISEASE: SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) AND/OR BRONCHIECTASIS

Patients with obstructive disease in spirometry can respond to inhaled bronchodilators (BD) with an increase in forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and/or in forced vital capacity (FVC) what makes them flow and/or volume responders. However, there is still considerable discordance in the definition of bronchodilator response, with the existence of distinct criteria proposed by the societies of Pulmonology. Previous studies have demonstrated that a large volume response (VR) is accompanied by a small flow response (FR) in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The main purposes of this study were to describe and compare patients with severe obstructive disease, with or without previous history of smoking (> 10 pack/years), by means of the evaluation of their functional, systemic and structural features; to test the hypothesis that patients with volume response are more severe than that with flow response or without response, according to the criteria of SBPT (Brazilian Society of Pulmonology and Phthysiology), ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) and Paré et al. ($\Delta\text{FEV}_1/\Delta\text{FVC} > 1 = \text{FR}$ or $< 1 = \text{VR}$).

Sixty-eight patients with stable bronchial disease (age 55.9 ± 13.7 years; FEV₁ $31.9\% \pm 10.2$ predicted) underwent spirometry before and after BD, manovacuometry, evaluation of body mass composition, six-minute-walk test (6MWT), radiological and thorax high-resolution CT scanning (HRCT), and answered to a clinical questionnaire.

Of 68 enrolled patients, 37 had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 31, extensive bronchiectasis.

Comparing 33 smokers to 35 not smokers, there weren't statistically significant differences in clinical, functional and systemic features, except for vital capacity, significantly smaller in non smokers ($p = 0.000$). A flattened diaphragm in lateral chest radiograms was more

frequently found in smokers ($p = 0.0470$). Eighteen of 37 patients with COPD (48.6%) had bronchiectasis on HRCT. CT signs of bronchiolar disease were more frequently found in not smokers ($p = 0.0004$), and they were detected in 94.3% of them. However, they were also important in smokers and were found on HRCT of 57.6% of them.

There were 16, 20 and 29 patients with VR according to SBPT, ATS/ERS, and Paré et al., respectively. We found 18 patients with $FEV_1 < 30\%$ predicted among 29 with volume response, and 12 patients with $FEV_1 < 30\%$ predicted among 39 without volume response ($p = 0.0101$), considering Paré et al. criteria.

The 32 patients with walk distance ≥ 350 meters in 6MWT had median of lean-to-fat body mass ratio significantly higher than the 18 with walk distance < 350 meters ($p = 0.0076$).

The analysis of airway diseases of several etiologies as a whole was supported by many findings of this study. Paré et al. criteria can detect more VR among patients with severe bronchial disease. According to these criteria, a greater degree of airflow obstruction was associated with volume response. The proportional increase of fat mass, and not simply the loss of lean mass, is an important precursor for the development of functional limitation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
Δ de saturação	Saturação periférica de Oxigênio final – inicial no teste de caminhada dos seis minutos
BD	Broncodilatador
BORG	Escala de dispnéia de Borg
CI	Capacidade inspiratória
cm H ₂ O	Centímetros de água
CO ₂	Dióxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital lenta
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
IMC	Índice de massa do corpo
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma/ metros quadrados
L	Litros
m	Metro
MG	Massa gorda
min	minuto

ml	Mililitros
MM	Massa magra
mm	Milímetro
MRC	<i>Medical Research Council</i>
ODP	Oxigenoterapia domiciliar prolongada
PA	Incidência pósterio-anterior no radiograma de tórax
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PEM	Pressão expiratória máxima
PIM	Pressão inspiratória máxima
RF	Resposta de fluxo
RV	Resposta de volume
s	segundo
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TC6	Teste de caminhada dos seis minutos
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax
UH	Unidade de avaliação de atenuação da tomografia (unidades Hounsfield)
V/Q	Ventilação/perfusão
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR	Volume residual

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Características clínicas, de espirometria, manovacuometria e bioimpedância dos pacientes.....	81
Tabela 2- Comparação entre os fumantes e não fumantes.....	84
Tabela 3- Comparação entre os respondedores e não respondedores de volume segundo os critérios da ATS/ERS.....	88
Tabela 4- Comparação entre os respondedores e não respondedores de volume segundo os critérios da SBPT.....	90
Tabela 5- Comparação entre os respondedores e não respondedores de volume segundo os critérios de Paré et al.....	94
Tabela 6- Comparação entre os respondedores e não respondedores de fluxo segundo os critérios da SBPT.....	97
Tabela 7- Comparação entre os pacientes com distância < 350 e ≥ 350 m no TC6.....	99

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1- Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.....	69
Figura 2- Organograma dos pacientes em relação ao diagnóstico clínico e ao antecedente de tabagismo.....	80
Figura 3- Associação entre a resposta de volume e o volume expiratório forçado no 1º segundo em % do previsto, de acordo com os critérios de Paré et al.....	96
Figura 4- <i>Boxplots</i> da relação massa magra/massa gorda por distância no teste de caminhada dos 6 minutos.....	100
Figura 5- Espirometria de paciente de 64 anos, portadora de DPOC.....	113
Figura 6- Espirometria de paciente de 62 anos portador de DPOC.....	115
Figura 7- Espirometria de paciente de 66 anos portador de DPOC.....	117
Figura 8- Espirometria de paciente de 73 anos portador de bronquiectasias.....	119

LISTA DE QUADROS

	PÁG.
Quadro 1- Dicotomização das variáveis em sinais de gravidade.....	74
Quadro 2- Critérios de resposta ao broncodilatador.....	74

LISTA DE ANEXOS

	PÁG.
Anexo 1- Termo de consentimento informado.....	141
Anexo 2- Questionário clínico.....	143
Anexo 3- Ficha de avaliação radiológica.....	145

	PÁG.
RESUMO	<i>xiii</i>
ABSTRACT	<i>xv</i>
1- INTRODUÇÃO	33
1.1- Resposta ao broncodilatador	36
1.2- Doenças pulmonares obstrutivas	40
1.2.1- Doença pulmonar obstrutiva em fumantes.....	40
1.2.2- Doença pulmonar obstrutiva em não fumantes.....	47
1.2.2.1- Doenças de vias aéreas: bronquiectasias e bronquiolites.....	49
1.3- Avaliação radiológica	52
1.4- Avaliação das manifestações sistêmicas	56
2- OBJETIVOS	61
3- METODOLOGIA	65
3.1- Pacientes	67
3.2- Métodos	68
3.2.1- Questionário.....	69
3.2.2- Avaliação da dispnéia.....	69
3.2.3- Avaliação funcional.....	69
3.2.4- Avaliação das manifestações sistêmicas.....	70

3.2.5- Avaliação radiológica.....	72
3.2.6- Análise dos resultados.....	73
3.3- Análise estatística.....	75
4- RESULTADOS.....	77
5- DISCUSSÃO.....	101
6- CONCLUSÕES.....	123
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
8- ANEXOS.....	139

1- INTRODUÇÃO



Um distúrbio ventilatório obstrutivo é uma situação definida espirometricamente, que pode estar associada a diversas entidades clínicas. Do ponto de vista funcional, fala-se em obstrução ao fluxo aéreo em quaisquer condições em que o ar passe mais lentamente pelas vias aéreas, seja por obstrução real, como ocorre na asma ou na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) por bronquite crônica, seja por perda da capacidade do pulmão de empurrar o ar para fora, como no enfisema.

Muito embora a espirometria seja incapaz de mostrar resultados que diferenciem as diversas entidades nosológicas que causam obstrução, ela é sempre uma ferramenta importante na avaliação funcional do doente, pois permite ao médico compreender o mecanismo subjacente à determinada queixa do seu doente, corroborar uma possível hipótese diagnóstica e, quando se tratar de processos obstrutivos, testar sua reversibilidade, ainda que parcial. Avaliar a gravidade do distúrbio ventilatório, e mesmo estimar prognóstico de paciente, é também possível por meio da espirometria.

No entanto, muitas são as limitações do método. Ao analisar pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo, dependendo da etiologia haverá diferentes padrões de resposta ao uso de broncodilatadores (BD). Enquanto asmáticos usualmente apresentam uma resposta significativa – aliás, este é um dos critérios empregados na classificação da doença (1), pacientes portadores de outras doenças obstrutivas, como bronquíticos crônicos, enfisematosos, bronquiectásicos, portadores de bronquiolites de outras etiologias, portadores de seqüelas de tuberculose (situação bastante frequente no nosso meio) podem ter diferentes tipos de reação ao broncodilatador.

É intrigante considerar o paradoxo existente entre a definição de DPOC, que menciona a resposta espirométrica pequena ou ausente ao broncodilatador (2;3), e a melhora clínica observada muitas vezes com o uso destas medicações. Se os resultados espirométricos não batem com o efeito clínico, é possível que o parâmetro utilizado, habitualmente o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), não seja o mais adequado para avaliar os portadores de DPOC.

Mesmo dentro do que se chama DPOC existem diferentes tipos de resposta ao BD, que refletem a heterogeneidade das doenças incluídas nesta síndrome, quais sejam, o enfisema e a bronquite crônica. Por todas as diferenças (anatômicas, funcionais, sistêmicas)

existentes entre estas duas doenças, espera-se também diversidade na reação ao BD e à reversibilidade da obstrução.

Pacientes bronquiectásicos tem como primeiro sítio anatômico de envolvimento as pequenas vias aéreas, ou seja, bronquíolos com diâmetro menor que 2 mm. A partir deste comprometimento, e na dependência dos diversos fatores envolvidos na evolução desta doença (ver adiante), a obstrução ao fluxo aéreo se instala, ficando manifesta clínica e espirometricamente. O que esperar da resposta ao broncodilatador nestas situações?

A espirometria não é um método suficiente para diferenciar todas estas condições. No entanto, a apreciação das semelhanças e diferenças entre diversas entidades nosológicas com uma característica funcional em comum pode revelar aspectos relevantes no entendimento dos fatores envolvidos na gênese dos processos obstrutivos.

1.1- Resposta ao broncodilatador

A administração de BD a pacientes com doenças obstrutivas durante a espirometria serve a vários propósitos: define o VEF_1 pós-BD, considerado um parâmetro superior ao VEF_1 pré-BD na avaliação da progressão da DPOC; exclui o diagnóstico de DPOC, caso a obstrução seja abolida pela medicação; e auxilia na diferenciação entre distúrbio ventilatório misto e distúrbio ventilatório obstrutivo com capacidade vital forçada (CVF) reduzida, caso a restrição seja afastada pela normalização da CVF após o BD (4-7).

Os pacientes podem responder aos BD com aumento significativo do VEF_1 e/ou da CVF. Tradicionalmente, avalia-se a resposta em valores absolutos e em porcentagem de incremento em relação o valor basal, por meio da equação VEF_1 pós-BD – VEF_1 pré-BD / VEF_1 pré-BD X 100. No entanto, ainda acontece debate considerável na definição de resposta ao BD, com a existência de critérios distintos propostos pelas sociedades de pneumologia (2;7;8).

Segundo as normas da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS), variações iguais ou superiores a 200 ml e 12% na CVF e/ou no VEF_1 após o uso de BD são consideradas significativas (8).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, Diretrizes para os Testes de Função Pulmonar) (7), a resposta de volume (RV) é definida como o aumento ≥ 350 ml na CVF (ou ≥ 400 ml na capacidade vital lenta - CV). No que se refere à resposta de fluxo (RF), existem discordâncias no referido documento. Entende-se no texto e em uma das tabelas que a RF está presente quando há uma variação no $VEF_1 \geq 200$ ml ou $> 7\%$ de variação final (vide páginas 61 e 63 da Referência 7). No entanto, em outra tabela, afirma-se que a RF está presente quando há um aumento no $VEF_1 \geq 200$ ml e $> 7\%$ de variação final (vide página 61 da Referência 7). Vale ressaltar que geralmente os trabalhos brasileiros consideram respondedor o paciente que apresenta variação no $VEF_1 \geq 200$ ml e $> 7\%$ (9;10).

Os pontos de corte acima dos quais a variação é considerada significativa, foram baseados em estudos nos quais indivíduos normais realizaram espirometria antes e após a inalação de um BD (11), ou pacientes com doença obstrutiva realizaram o teste antes e após a inalação de placebo (12;13). Desta forma, ao se estabelecer um valor de corte mais alto, tenta-se garantir que a variação tenha ocorrido verdadeiramente pelo uso do BD. No entanto, quando um paciente apresenta uma variação inferior a este ponto de corte, não podemos obviamente afirmar que esta variação tenha ocorrido ao acaso.

Nas doenças com obstrução pouco reversível, a resposta aos BD é particularmente difícil de ser avaliada. Justifica-se assim a procura de outros critérios que identifiquem a resposta a tais medicações nesta circunstância.

Paré et al. (14) definiram a RV como uma relação $\Delta VEF_1/\Delta CVF < 1$ e a RF como uma relação $\Delta VEF_1/\Delta CVF > 1$, onde $\Delta VEF_1 = VEF_1$ pós-BD - VEF_1 pré-BD e $\Delta CVF = CVF$ pós-BD - CVF pré-BD, em valores absolutos, desde que tenha havido uma variação final na CVF ou no $VEF_1 \geq 12\%$. Neste estudo, 15 asmáticos realizaram pletismografia antes e após a inalação de fenoterol e ipratrópio. Comparando a RV à RF, a RV associou-se à maior gravidade e ao maior grau de aprisionamento aéreo, demonstrados por valores significativamente mais baixos de CVF, VEF_1 , volume residual (VR) e capacidade residual funcional (CRF), em % do previsto, e maiores porcentagens nas relações VR/CRF e VR/CPT (capacidade pulmonar total).

O VEF₁ é útil para avaliar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, pois se trata de medida reprodutível e relativamente independente do esforço (quando comparada com a medida de pico de fluxo, por exemplo) (7). No entanto, na avaliação do grau de reversibilidade da obstrução, por meio do teste com BD, nem sempre o VEF₁ será o parâmetro mais útil. Pacientes com DPOC grave, que apresentam hiperinsuflação acentuada e VR muito aumentado, tendem a apresentar uma resposta com incremento de volume pulmonar, isto é, alteração na CVF (15). Nestes casos, ocorre um aumento dos fluxos correspondentes às porções médias e finais da manobra de expiração forçada, utilizada para obter a CVF, e muitas vezes um incremento significativo no tempo de expiração. Isto equivale a dizer que provavelmente a resposta reflete uma maior permeabilidade ao fluxo de ar nas pequenas vias aéreas (16).

Considerando-se que frequentemente o paciente com obstrução grave apresenta apenas resposta de volume, ficam claras as limitações dos critérios tradicionais de resposta ao BD. Em primeiro lugar, para que uma variação de 200 ml corresponda a 12% na CVF (critério da ATS/ERS), é necessário que a CVF basal seja de pelo menos 1666 ml, o que frequentemente não ocorre devido à própria gravidade.

Por outro lado, no critério da SBPT, que considera apenas a variação em volume (350 ml), o limite estendido de 200 para 350 ml pode ser inalcançável para um paciente com valor basal acentuadamente baixo.

O mesmo raciocínio se aplica ao VEF₁. Para que uma variação de 200 ml corresponda a 12% de variação final no VEF₁ é necessário que o VEF₁ basal seja de pelo menos 1666 ml, e para que corresponda a 7%, 2857 ml. Ou seja, quando um paciente com doença avançada apresentar variação de 200 ml no VEF₁, a correspondência em porcentagem será muito superior a 12 ou 7%.

Pacientes com DPOC, mesmo se não respondedores pelo VEF₁, beneficiam-se dos BD devido à redução do aprisionamento aéreo. Em um estudo que avaliou os volumes pulmonares de 84 pacientes com DPOC grave (VEF₁ ≤ 50% do previsto) e variação no VEF₁ após o BD de menos de 10% do previsto, a grande maioria dos pacientes (83%) apresentou melhora significativa (≥ 10%) em um ou mais dos volumes pulmonares medidos

após a inalação de 200 µg de salbutamol. A capacidade inspiratória (CI), a CVF e a CV melhoraram em média 8 ± 1 , 9 ± 1 e $7 \pm 1\%$ do previsto, respectivamente. O VR e a CRF caíram em média 18 ± 2 e $10 \pm 1\%$ do previsto, respectivamente, enquanto a queda da CPT foi de $0,12 \pm 0,04$ L. A intensidade e a frequência da resposta de volume foram significativamente maiores nos pacientes com DPOC mais grave ($VEF_1 \leq 30\%$ do previsto). Em 19% dos pacientes, a pletismografia identificou resposta de volume, que não seria diagnosticada somente pela realização da espirometria (4).

Os mecanismos subjacentes da resposta isolada de volume permanecem não completamente elucidados. No pulmão normal, as vias aéreas e o parênquima pulmonar são interdependentes, de forma que o calibre da via aérea aumenta proporcionalmente ao aumento do volume pulmonar. No pulmão com enfisema, o calibre das pequenas vias aéreas se altera menos com as mudanças de volume, e a resistência nas vias aéreas periféricas pode paradoxalmente aumentar com maiores volumes pulmonares (17).

Cerveri et al. (17) fizeram a hipótese de que este efeito alterado da insuflação pulmonar no calibre da via aérea poderia explicar, pelo menos em parte, a resposta isolada de volume nos pacientes com enfisema grave. O calibre das pequenas vias aéreas na tomografia de alta resolução (TCAR) do tórax foi medido em cinco pacientes com RV isolada, e cinco controles com RF e RV, após a inalação de salbutamol, com o paciente respirando em CRF e CPT. Os exames de imagem e função pulmonar mostraram que os pacientes com RV isolada apresentavam enfisema mais grave que aqueles com RV e RF neste estudo. Com a insuflação pulmonar da CRF para a CPT, o diâmetro da via aérea aumentou em todos os respondedores de fluxo e volume, permaneceu inalterado em um paciente com RV e diminuiu em quatro pacientes com RV. Assim, o aumento na CVF sem aumento no VEF_1 após o BD, sugere que o tônus do músculo liso da via aérea é um fator determinante importante do calibre da via aérea em baixos, mas não em grandes volumes pulmonares.

1.2- Doenças pulmonares obstrutivas

1.2.1- Doença pulmonar obstrutiva em fumantes

A DPOC é definida pelo Consenso Mundial GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) como uma doença inflamatória pulmonar causada pela exposição a partículas e gases tóxicos, que produz uma redução no fluxo aéreo expiratório, parcialmente reversível com o uso de BD (2). Pela definição pode-se perceber que para o diagnóstico, é necessária a realização da espirometria; a presença da obstrução é diagnosticada pela relação VEF_1/CVF menor que 70% e a gravidade da obstrução é dada pela intensidade da redução do VEF_1 , avaliadas após o uso do BD.

É uma causa importante de morbidade e mortalidade no mundo e o número de pacientes acometidos continua subindo em praticamente todos os países, devido ao envelhecimento global da população e pela contínua exposição ao tabaco, o mais importante fator de risco para a doença (18).

A DPOC foi estimada como a quinta causa de morte no mundo em 2001, e por volta de 2.020 deverá alcançar a terceira posição (19).

O Projeto Latino-Americano para investigação da Doença Obstrutiva Crônica (Projeto Platino) mediu a prevalência de DPOC e dos fatores de risco associados em pessoas de 40 anos ou mais, em cinco grandes cidades da América Latina. Os resultados para a cidade de São Paulo revelaram que 19,5% dos homens e 14,5% das mulheres têm DPOC (20).

Estudos mais recentes apontam que a clássica afirmação de que somente 15-20% dos fumantes desenvolvem DPOC, baseada provavelmente no estudo de Fletcher e Peto (21), que diagnosticou DPOC em 13% dos fumantes na sua coorte de oito anos de seguimento, pode ser enganosa. Uma proporção bem mais alta de tabagistas pode apresentar a função pulmonar alterada em algum momento da vida, principalmente se continuar fumando (2;22).

Em um estudo realizado na Dinamarca, 8045 homens e mulheres (5280 tabagistas, 1513 não fumantes e 1252 ex-fumantes), com idades entre 30 e 60 anos, com função pulmonar inicial normal, foram seguidos por 25 anos. Ao final do estudo, a

porcentagem de homens com função pulmonar normal variou de 59% naqueles que continuaram fumando a 96% naqueles que nunca fumaram; nas mulheres, as porcentagens foram de 69% e 91%, respectivamente. A incidência de DPOC moderada foi de 20,7%, e grave, de 3,6%. O risco absoluto de desenvolver DPOC naqueles que continuaram fumando foi estimado em pelo menos 25% (18).

Sabemos atualmente que a DPOC é uma condição extremamente heterogênea, que consiste em vários processos patológicos, cujos efeitos são modificados pela susceptibilidade individual. Alguns pacientes se apresentam com sintomas diários de tosse e produção de escarro, sugerindo processo inflamatório predominantemente nas vias aéreas, o que pode tornar o diagnóstico diferencial com as bronquiectasias difícil na prática clínica. Outros se queixam predominantemente de dispnéia causada pela hiperinsuflação associada com a doença e podem ter uma história natural diferente daqueles que produzem catarro (22;23).

A lesão causada pelo cigarro nos pulmões acomete o epitélio das vias aéreas e as paredes alveolares. Inicialmente, acontece um prejuízo na eficiência do batimento ciliar; depois, os próprios cílios são destruídos e finalmente a célula ciliada morre. Células ciliadas são células diferenciadas que não tem mais a capacidade de entrar em mitose. A perda de células ciliadas estimula as células secretoras a se dividirem.

A persistência do estímulo nocivo (a fumaça do cigarro) faz com que se configure uma situação de produção excessiva de muco e transporte deficiente (metaplasia secretora e diminuição do transporte pelo número e atividade menor dos cílios) (24;25).

A maioria dos fumantes tem lesão em grandes vias aéreas pela exposição à fumaça do tabaco. Eles podem ter tosse produtiva, em decorrência da metaplasia secretora e até se encaixam no diagnóstico de bronquíticos crônicos, pelo fato de terem tosse persistente, com secreção. No entanto, outros pacientes podem desenvolver acentuada limitação do fluxo aéreo sem tosse crônica ou produção de secreção (2;24).

Por motivos ainda não identificados, a maioria dos fumantes consegue restringir a lesão produzida pelo cigarro ao epitélio das grandes vias aéreas. Em uma fração desta população de fumantes, no entanto, esta lesão se estenderá às pequenas vias aéreas, situadas

a partir da décima quinta geração de brônquios. Nestas circunstâncias, a secreção produzida nestas regiões do pulmão fica retida e passa a funcionar como um meio de cultura para bactérias que não são mais eliminadas pelo aparelho muco-ciliar. A agressão dos produtos tóxicos da fumaça do cigarro e a presença de bactérias desencadeiam um processo inflamatório bronquiolar que é temporalmente heterogêneo: existem bronquíolos em fase aguda de inflamação, bronquíolos em fase subaguda do processo inflamatório e bronquíolos de luz diminuída por um processo fibrótico, que é seqüela de uma inflamação crônica (25).

A obstrução ao fluxo aéreo vai acontecer pela lesão de pequenas vias aéreas. Portanto, um fumante com tosse crônica não tem obrigatoriamente DPOC, pois sua espirometria pode ser normal. Espirometria anormal só vai ser encontrada em fumantes com lesão de pequenas vias aéreas. Diz-se que um fumante com tosse produtiva crônica e espirometria normal tem bronquite crônica secretora ou inespecífica, e não DPOC (24).

Uma avaliação histológica recente de um grande número de casos demonstrou que o espessamento de todas as camadas da parede das pequenas vias aéreas, o preenchimento do lúmen por muco, e a intensidade da resposta inflamatória correlacionam-se com a progressão da DPOC, avaliada pelo VEF₁ (26).

A diminuição da luz dos bronquíolos é também responsável pelo aparecimento da insuficiência respiratória crônica nos pacientes com bronquite crônica tabágica obstrutiva: a redução da ventilação provocada pela estenose bronquiolar permite o aparecimento de áreas pouco ventiladas e com perfusão mantida, fato que faz cair a concentração de oxigênio no sangue arterial (24).

A colonização bacteriana crônica nos espaços aéreos distais dos pacientes com bronquite crônica tabágica obstrutiva é responsável pela manutenção do processo inflamatório e progressão da lesão pulmonar mesmo que o paciente tenha parado de fumar (27).

Uma porcentagem ainda menor de fumantes tem uma lesão preferencial das paredes alveolares induzida pela exposição à fumaça do cigarro. A hipótese mais utilizada para explicar o desaparecimento das paredes alveolares no enfisema é a do predomínio das

proteases sobre as antiproteases no pulmão. A reação inflamatória desencadeada pelo cigarro provocaria a liberação de grandes quantidades de proteases por macrófagos e neutrófilos e esta carga de enzimas proteolíticas superaria a capacidade de neutralização das antiproteases. Enzimas proteolíticas não bloqueadas promoveriam a digestão de paredes alveolares. Uma porcentagem muito pequena de indivíduos expostos ao cigarro estaria particularmente propensa a desenvolver enfisema: seriam os portadores de deficiência na produção de alfa-1 antitripsina, a mais importante das antiproteases. A deficiência de alfa-1 antitripsina é uma condição genética rara e explica poucos casos de enfisema pulmonar (2).

A destruição de paredes alveolares no enfisema reduz progressivamente a elasticidade pulmonar pelo fato de as fibras elásticas presentes no septo serem as principais responsáveis pelo recolhimento elástico dos pulmões. Em indivíduos normais a expiração acontece porque a inspiração pára: o pulmão, que havia sido deformado durante a entrada do ar, volta a sua posição inicial e, ao fazer isto, promove a saída do volume corrente para fora do tórax. A perda de fibras elásticas no pulmão diminui o fluxo aéreo expiratório e o indivíduo com enfisema também tem um defeito classificado como obstrutivo, muito embora a sua alteração funcional mais significativa seja a elasticidade menor (24;28). Pulmões enfisematosos podem ser comparados a elásticos velhos: são maiores do que os pulmões normais e não conseguem variar de forma de maneira adequada.

O enfisema produz alterações menos intensas e mais tardias da relação ventilação/perfusão, pelo fato de, no processo da doença, haver um desaparecimento simultâneo de alvéolos e vasos. A dispnéia do paciente enfisematoso se deve muito mais aos distúrbios mecânicos produzidos pela doença no conjunto caixa torácica-pulmão: pulmões de volume aumentado, que empurram o diafragma para baixo e impedem a movimentação adequada do principal músculo da respiração; falta de recolhimento elástico pulmonar, que interfere no mecanismo normal da expiração. Nesta situação, o paciente com enfisema é incapaz de aumentar a ventilação para responder a uma demanda maior provocada pela atividade física.

Na maioria das vezes, o indivíduo fumante, susceptível aos efeitos danosos do cigarro, tem os dois tipos de lesão, tanto dos bronquíolos como dos septos alveolares. Portanto, coexistem no mesmo doente com DPOC a bronquite crônica obstrutiva e o

enfisema pulmonar. No entanto, é possível também, na maioria das situações, classificar o doente como mais acentuadamente bronquítico ou mais enfisematoso (22).

O impacto que a doença obstrutiva crônica causa na vida de cada indivíduo depende não somente do grau de limitação do fluxo aéreo, mas também dos sintomas respiratórios (principalmente dispnéia e diminuição da capacidade de exercício), dos efeitos sistêmicos (emagrecimento, anormalidades nutricionais e disfunção dos músculos esqueléticos) e das co-morbidades que o paciente porventura apresente (2;22). Portadores de DPOC apresentam um risco maior de desenvolver infarto do miocárdio, angina, osteoporose, depressão, diabetes, doenças do sono, anemia, e glaucoma (2;29).

Os mecanismos causadores dos efeitos sistêmicos não estão totalmente esclarecidos, mas provavelmente são múltiplos e inter-relacionados, e incluem a inflamação sistêmica, a inatividade física, a hipóxia tecidual, o envelhecimento, o uso crônico de algumas drogas (como os corticosteróides), os distúrbios eletrolíticos, a alteração nos níveis séricos de alguns hormônios anabolizantes, e o estresse oxidativo (29).

Com o objetivo de elaborar um sistema multidimensional de avaliação de gravidade da DPOC, nos qual as manifestações extra-pulmonares fossem levadas em consideração, Celli et al. (30) propuseram um índice para estimar o risco de morte nos doentes com DPOC. Inicialmente os autores identificaram quatro fatores associados com maior risco de morrer em um grupo de 207 pacientes com DPOC: o índice de massa do corpo (B), o grau de obstrução ao fluxo aéreo (O), a dispnéia (D) e a capacidade de exercício (E), esta última avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6). Usaram estas variáveis para a construção do índice BODE, e o validaram prospectivamente em uma coorte de 625 pacientes, nos quais a morte por qualquer causa e por causas respiratórias foram as variáveis de desfecho. Tal sistema foi superior ao VEF_1 para predizer risco de morte entre os portadores de DPOC, ou seja, para estimar o prognóstico nestes pacientes.

Ainda não se conhecem totalmente as conseqüências das alterações gasométricas existentes no doente com DPOC. A presença de hipoxemia e hipercapnia, e a frequência e intensidade com que estas anormalidades estão presentes na evolução destes pacientes são características intimamente relacionadas com o tipo de doença que prevalece no indivíduo.

Burrows et al., em trabalho clássico de 1966 (31) descreveram dois tipos clássicos de DPOC: Tipo A: os pacientes são caracteristicamente magros, queixam-se de dispnéia progressiva, e os sintomas de bronquite são leves; a insuficiência cardíaca direita é pouco frequente e a capacidade de difusão está notavelmente comprometida na maioria dos casos; a capacidade pulmonar total geralmente está aumentada; em repouso, a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2) é normal ou até diminuída e a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) é normal; durante o exercício, no entanto, a PaO_2 pode cair e a PaCO_2 pode subir; a complacência pulmonar está aumentada e a resistência inspiratória ao fluxo aéreo é normal. Tipo B: nestes doentes a destruição enfisematosa é leve - eventualmente até inexistente -, o tipo físico é brevilíneo e existe uma longa história prévia de tosse produtiva; é frequente a presença de incapacidade física na meia idade e alta a prevalência de *cor pulmonale* e poliglobulia; a capacidade de difusão é normal e a capacidade pulmonar total muitas vezes está diminuída; em repouso existe hipoxemia e pode haver também hipercapnia; a complacência pulmonar é baixa e a resistência tanto inspiratória quanto expiratória está aumentada.

Em trabalho publicado em 1968, Filley et al. (32) “batizaram” os tipos clínicos de DPOC com os nomes de “pink puffer” (resfolegador róseo), que corresponde ao tipo enfisematoso, e “blue bloater” (edemaciado azul), que corresponde ao tipo bronquítico.

A natureza focal das alterações patológicas da DPOC produz uma desigualdade na distribuição da ventilação. A vasoconstrição regional desencadeada pela hipóxia (quando ela existe) é muitas vezes insuficiente para restabelecer valores normais de relação V/Q (ventilação/perfusão). A dispersão crescente de valores de V/Q deixa a troca gasosa ineficaz e obriga a um aumento na ventilação total, de modo a tentar garantir uma captação adequada de oxigênio e uma eliminação de CO_2 compatível com as necessidades orgânicas. Por outro lado, a vasoconstrição hipóxica mantida (pela presença de hipoxemia crônica) está na gênese do remodelamento vascular e das alterações tróficas vasculares que levam à hipertensão pulmonar, e posteriormente, ao *cor pulmonale* (24).

Como a DPOC é uma doença crônica e de evolução lenta, o indivíduo se acostuma gradativamente às limitações impostas pela sua condição, e no organismo precipita-se uma cadeia de eventos fisiológicos cujo objetivo final deve ser preservar

funções vitais e restringir outras não da mesma importância. A perda de peso e de massa magra (MM), a limitação ao exercício, a hipertensão pulmonar e a policitemia são manifestações sistêmicas da DPOC grave, nas quais a hipoxemia (perene ou intermitente) deve ter um papel determinante.

Perda de peso pode ser identificada em até 50% dos pacientes com DPOC e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade nestes indivíduos (29). Além da perda de peso, outros distúrbios nutricionais podem estar presentes, como a sarcopenia (massa muscular anormalmente diminuída na ausência de perda de peso, relacionada ao envelhecimento), caquexia (diminuição acelerada de peso, com perda predominante de massa muscular, no contexto de um processo inflamatório generalizado) ou sobrepeso/obesidade. A perda de MM pode preceder o aparecimento da perda de peso, e mesmo neste caso está relacionada com a piora da sobrevida (33).

Vários estudos mostraram que o baixo IMC e a perda de MM estão associados com o aumento da mortalidade e a redução da capacidade de exercício na DPOC, principalmente nos indivíduos com doença mais grave. É possível, entretanto, que não exista uma relação causal entre baixo peso e mortalidade, e que o declínio do índice de massa do corpo (IMC) seja apenas um marcador de doença avançada (33-35).

A limitação ao exercício que caracteriza o doente com DPOC, ainda que inicialmente seja causada por sintomas respiratórios manifestos quando o indivíduo realiza atividades físicas, leva à progressiva perda de condicionamento físico, a qual também produz alterações na musculatura esquelética, sendo a atrofia a mais comum entre elas (36).

A dispnéia pode ser entendida como uma sensação de desconforto respiratório, e é percebida quando o ato de respirar é trabalhoso ou cansativo. Normalmente, a respiração é totalmente involuntária e inconsciente, mas pode se tornar consciente quando o indivíduo nela presta atenção, ou quando surge alguma anormalidade. Ela é regulada por centros automáticos no sistema nervoso central e também a partir de sinais voluntários iniciados no córtex cerebral. Sensações oriundas dos diversos receptores periféricos podem afetar o padrão e a frequência respiratória, tanto nos indivíduos normais, como nos portadores de doenças pulmonares.

A origem da sensação de dispnéia nos portadores de DPOC é multifatorial, e contribuem para sua gênese a presença de broncoconstricção, hiperinsuflação pulmonar, hiper-expansão torácica, hiperinsuflação dinâmica, fraqueza muscular e fadiga crônica. A hiperinsuflação dinâmica ocorre durante o exercício em pacientes com DPOC. Pelo aumento da demanda ventilatória, o paciente sofre um quadro progressivo de aprisionamento aéreo nos pulmões. O aumento do volume residual leva à redução da capacidade inspiratória e gera uma sobrecarga inspiratória, o que demanda de um esforço maior para produzir um dado nível de ventilação (37).

Em um estudo prospectivo multicêntrico (38), 183 pacientes com DPOC foram seguidos por cinco anos, ocorrendo 49 mortes neste tempo. O grau de dispnéia, avaliado por uma modificação da escala de dispnéia do *Medical Research Council* (MRC), correlacionou-se significativamente com a taxa de sobrevida em cinco anos, enquanto a correlação do VEF₁ com a sobrevida, de acordo com a classificação de gravidade da ATS, não foi estatisticamente significativa.

1.2.2- Doença pulmonar obstrutiva em não fumantes

O tabagismo foi associado com o risco de desenvolvimento da DPOC por volta de 1950, e ficou estabelecido como fator causal após os achados de Fletcher e Peto (21), em seu clássico estudo prospectivo de oito anos. Desde então, quase todos os estudos de prevalência da DPOC tem sido realizados apenas com fumantes, preferencialmente os de mais de 20 anos/maço (22).

Entretanto, na última década os resultados de um número crescente de publicações têm sugerido que outros fatores estão fortemente relacionados com a perda acelerada da função pulmonar, embora menos intensamente do que o cigarro. Estes fatores incluem a poluição intra e extra-domiciliar, a poeira ocupacional, infecções respiratórias na infância, tuberculose pulmonar, asma, retardo do crescimento intra-uterino, desnutrição, e baixa condição socioeconômica (39;40). Reversibilidade completa da limitação ao fluxo aéreo é típica da asma, mas obstrução parcialmente reversível pode estar presente em

pacientes com asma e remodelamento brônquico, ou em pacientes com DPOC que não apresentam evidência de asma ou atopia.

Conseqüentemente, omitir os não fumantes dos estudos de DPOC ressalta uma das regras intrínsecas da epidemiologia: “os únicos fatores de risco que podem ser identificados são aqueles que são avaliados” (22).

Kohansal et al (41), em um artigo recente acerca da história natural da obstrução crônica ao fluxo aéreo, analisou uma coorte de 2121 homens e 2270 mulheres, que foram seguidos durante 23 anos. Os participantes, com idades entre 13 e 71 anos, submeteram-se à avaliação clínica a cada quatro anos e todos tinham pelo menos duas espirometrias válidas. Durante o seguimento, obstrução ao fluxo aéreo foi detectada em 33% dos homens e 24,2% das mulheres que continuaram fumando, mas também em 7,4% dos homens e 5,6% das mulheres que negaram tabagismo ativo.

Em outro estudo que acompanhou 1711 trabalhadores rurais por 40 anos na Finlândia, a incidência cumulativa de bronquite crônica e de DPOC nos fumantes foi de 42% e 32%, comparada a 26 e 14% nos ex-fumantes, e 22 e 12%, naqueles que nunca fumaram, respectivamente (42).

Um fator recentemente identificado na prevalência da DPOC é o antecedente de tuberculose pulmonar. Caballero et al. (43), em um estudo realizado em cinco cidades da Colômbia, encontraram evidência de DPOC nas espirometrias de 25,8% dos participantes com antecedente de tuberculose pulmonar.

Em outro trabalho (44), 71 indivíduos que tinham sido previamente tratados para tuberculose realizaram teste de função pulmonar. Evidência de obstrução ao fluxo aéreo foi identificada em 68% dos participantes. Houve uma relação inversa entre a extensão da doença, avaliada pelo radiograma de tórax, e o VEF₁, e também entre a quantidade de expectoração e o VEF₁.

Existem também as causas incomuns de enfisema pulmonar, não relacionadas à inalação de substâncias tóxicas, e que geralmente cursam com enfisema panlobular, como a deficiência de alfa-1-antitripsina, as doenças do tecido conjuntivo (cutis laxa, Síndrome de

Marfan e Síndrome de Ehlers-Danlos), uso de drogas injetáveis, Síndrome de Down, além dos casos idiopáticos.

1.2.2.1- Doenças de vias aéreas: bronquiectasias e bronquiolites

A palavra bronquiectasia descreve uma alteração da forma do brônquio, ou seja, um aumento anormal no seu diâmetro. Este tipo de alteração estrutural das grandes vias aéreas acontece com frequência considerável em várias situações de doença e não caracteriza uma única entidade patológica. Na maioria das vezes aparece em uma área restrita dos pulmões e nesta situação pode não interferir na função pulmonar de modo perceptível, podendo, no entanto, ser causa de outras complicações, como, por exemplo, sangramento abundante (45;46).

Não se sabe qual é a prevalência de bronquiectasias no Brasil, mas é provável que a tuberculose seja a causa mais frequente. Lesões seqüelares da infecção tuberculosa, quando não muito extensas, podem permanecer assintomáticas e apenas serem detectadas em exames de imagem. Outras causas de bronquiectasias localizadas relacionam-se a processos obstrutivos da luz de grandes vias aéreas, tais como tumores, corpos estranhos e cicatrizes estenosantes.

Clinicamente, deve-se suspeitar da existência de bronquiectasias frente a um doente que apresente produção crônica e abundante de secreção brônquica (15 ml ou mais por dia, na maioria dos dias) (47) ou infecções brônquicas ou pulmonares de repetição. A correlação entre extensão e gravidade das lesões bronquiectásicas e a produção exagerada de secreção normalmente existe (47), mas não é regra: pacientes com pequenas áreas de dilatações brônquicas podem ter muito escarro, enquanto outros, com bronquiectasias espalhadas em ambos os pulmões, podem não ter hipersecreção, fato que os classifica como portadores de “bronquiectasias secas”.

Prejuízos estruturais e/ou funcionais dos elementos que compõem o delicado e sofisticado processo de depuração do ar inalado, conhecido como transporte muco-ciliar, são capazes de gerar um estado de hiperprodução e/ou de acúmulo de secreções nos

pulmões. São exemplos típicos destas situações a fibrose cística e a discinesia ciliar, duas doenças hereditárias, e a bronquite crônica tabágica obstrutiva, que faz parte do complexo Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), e é uma doença adquirida (25).

Tanto a fibrose cística como a discinesia ciliar vão apresentar, em algum momento da sua evolução, dilatações brônquicas em exames de imagem e/ou estudos anatomopatológicos (biópsia ou necropsia).

Muito antes de as dilatações brônquicas serem observadas em exames de imagem, a hipersecreção já é o principal sintoma respiratório da maioria destes pacientes; nos períodos de exacerbação, ou com o agravamento do processo que acontece ao longo do tempo, surgem a dispnéia, o chiado e a limitação para atividades físicas.

Várias pistas indicam que as vias aéreas de calibre menor do que 2 mm constituem o sítio do processo patológico que precede o aparecimento das dilatações dos brônquios centrais. 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 bronquiectasias é um fato conhecido há pelo menos 50 anos. Reid, em 1.950 (48) e Whitwell, em 1.952 (49) demonstraram a obliteração de bronquíolos e a destruição da parede de pequenas vias aéreas, como resultado de intenso processo inflamatório, em exames anatomopatológicos de lobos pulmonares excisados devido a bronquiectasias. Reid (48), 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 bronquiectasias saculares, nas quais, das 23 a 26 gerações esperadas de vias aéreas, apenas quatro ou cinco estavam presentes.

Este fato ficou esquecido por muitos anos até que a TCAR tornou possível a 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 (50).

Na maior parte dos pacientes portadores de bronquiectasias não se consegue definir a etiologia do processo (51); no entanto, parece lógico estender a eles o raciocínio feito para as doenças com defeitos conhecidos. Kang et al. em 1.995 (52), demonstraram a presença de bronquiolite pela TCAR em 75% dos pacientes portadores de bronquiectasias de diversas causas e o exame anatomopatológico dos lobos posteriormente retirados revelou a presença de bronquiolite associada a bronquiectasias em 85% deles.

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 a eficácia 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 praticamente estéreis 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 bronquiectásicas. Uma cultura de escarro negativa não significa que o micro-ambiente das pequenas vias aéreas foi esterilizado.

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 (53); 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 as características reológicas ideais para o transporte muco-ciliar. A secreção espessa “encalha” e entope 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 (54). Substâncias tóxicas e agentes biológicos desencadeiam inflamação. Quanto mais inflamação, mais lesão epitelial, maior a metaplasia secretora e maior o prejuízo do 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.

Bronquiectasias se caracterizam, do ponto de vista funcional, por obstrução brônquica difusa e distribuição não homogênea da ventilação e da perfusão nos pulmões (55), um padrão de alteração muito similar ao que ocorre na DPOC, em especial, na bronquite crônica tabágica obstrutiva (24). Tal como na bronquite crônica obstrutiva do fumante, a lesão inicial deve ocorrer nas pequenas vias aéreas, e diminuições significativas do VEF₁, 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 (2).

1.3- Avaliação radiológica

Embora a DPOC seja definida pelas provas funcionais (redução persistente dos fluxos expiratórios), os exames de imagem são úteis na avaliação da morfologia pulmonar, na exclusão de carcinoma broncogênico, e no diagnóstico de complicações, como pneumonia ou pneumotórax (56-58).

No radiograma de tórax, o diagnóstico de enfisema não pode ser feito. Pode-se, no entanto, inferir sua presença a partir de sinais indiretos, como a presença de hiperinsuflação e alterações no padrão vascular. Sabe-se, desde há muito, que a avaliação por meio de um radiograma simples de tórax é pouco sensível para a detecção de DPOC *senso lato*.

Os sinais de hiperinsuflação no radiograma de tórax na incidência pósterio-anterior (PA) são (56;57):

- Diafragma rebaixado: distância perpendicular entre o ponto mais alto do diafragma e uma linha que liga os ângulos costofrênico e vértebro-frênico \leq a 1,5 cm;
- Aumento da altura pulmonar: medida do tubérculo da 1ª costela à cúpula do hemidiafragma direito \geq a 29,9 cm;
- Diafragma localizado sobre a face anterior da 7ª costela direita ou abaixo dela.

Os sinais de hiperinsuflação no radiograma de tórax em perfil são:

- Diafragma rebaixado: distância perpendicular entre o ponto mais alto do diafragma e uma linha que liga as junções esternofrênica e costofrênica posterior \leq a 1,5 cm;
- Aumento do espaço retroesternal: espaço entre o esterno e a aorta ascendente $>$ que 2,5 cm, medido três cm abaixo da junção manúbrio-esternal;
- Ângulo esternodiafragmático alargado: $>$ que 90°.

As alterações dos vasos pulmonares no enfisema incluem: redução no calibre e número de vasos periféricos; aumento no calibre e número de vasos periféricos, frequentemente associado ao *cor pulmonale*; ausência de vasos devido à presença de bolhas ou espaços enfisematosos; e redistribuição vascular (atenuação dos vasos nas regiões mais enfisematosas e aumento do calibre nas regiões menos destruídas). Embora a detecção destas alterações seja mais subjetiva que os achados de hiperinsuflação, elas podem ser úteis no diagnóstico de enfisema quando a hiperinsuflação não está presente (57).

A TCAR detecta a extensão e a gravidade do enfisema por visualização direta das áreas de pulmão destruído. No enfisema centrolobular, áreas de baixa atenuação menores que 1 cm de diâmetro, geralmente sem paredes visíveis e localizadas próximo ao

centro dos lóbulos pulmonares secundários, podem acometer qualquer parte do pulmão, predominantemente os lobos superiores. O enfisema panlobular tende a envolver todo o lóbulo pulmonar secundário, afetando preferencialmente os lobos inferiores com uma distribuição mais uniforme e difusa, o que resulta em diminuição generalizada da atenuação pulmonar e das marcas vasculares. O enfisema paraseptal é visto como áreas de baixa atenuação localizadas nas regiões subpleurais do pulmão e adjacentes aos septos interlobulares e vasos pulmonares. As bolhas são áreas de baixa atenuação, hipovasculares, maiores que 1 cm e que apresentam uma parede fina, mas perceptível, que ocorrem predominantemente ou exclusivamente nos lobos superiores (56;57).

As principais alterações radiológicas atribuídas à bronquite crônica são a hiperinsuflação, o espessamento das paredes brônquicas e o reforço das marcas pulmonares (também descrito como “pulmão sujo”). Entretanto, a bronquite crônica não pode ser diagnosticada com segurança pelos exames de imagem, porque estes sinais não são específicos; e em boa parte dos casos nenhuma alteração é vista, nem no radiograma nem na TCAR (56-58).

Vários estudos mostraram que os testes de função pulmonar se correlacionam mal com a extensão anatômica do enfisema. Os fumantes podem ter extensas áreas de enfisema demonstradas na TCAR e espécimes pulmonares, e obstrução leve ao fluxo aéreo; ou áreas insignificantes de enfisema e obstrução grave ao fluxo aéreo (56;58;59).

Nas bronquiectasias o radiograma do tórax é anormal em 80 a 90% dos casos, embora o diagnóstico específico só possa ser sugerido em cerca de 40% das vezes. Os achados incluem opacidades lineares paralelas, representando paredes brônquicas espessadas; imagens tubulares; opacidades em anel ou espaços císticos, algumas vezes contendo nível hidroaéreo; aumento da trama vascular pulmonar nas regiões afetadas; espessamento das paredes brônquicas; e hiperinsuflação compensatória das regiões menos afetadas (58;60).

Atualmente a TCAR é o exame de escolha para avaliação das bronquiectasias, tanto para caracterizá-las morfológicamente como para avaliar a extensão da doença. Os principais achados são a presença de dilatação brônquica, espessamento da parede

brônquica e ausência de diminuição gradual do diâmetro do brônquio em direção à periferia pulmonar. O diâmetro brônquico é considerado anormal quando: (1) o diâmetro interno é maior que 1,5 o diâmetro da artéria pulmonar adjacente, o que pode produzir o *signal de anel de brilhante* se as duas estruturas forem visualizadas em secções transversais; (2) ou se brônquios forem visíveis a menos de 1 cm da superfície pleural (52;58).

Kang et al. (52) avaliaram 47 lobos pulmonares com bronquiectasias ao exame histológico para comparar com os achados tomográficos pré-operatórios. A TCAR permitiu a visualização de bronquiectasias em 87% dos lobos. O achado mais comumente encontrado foi a ausência de afunilamento brônquico (em 79% dos lobos com bronquiectasias), seguido de dilatação brônquica (60%) e visibilidade de brônquios dentro de 1 cm da pleura (45%).

O envolvimento das pequenas vias aéreas pode se manifestar na TCAR com sinais diretos e indiretos. O lóbulo pulmonar secundário, com 10 a 25 mm de diâmetro, é a menor porção do pulmão circundada por tecido conjuntivo. Cada lóbulo é suprido por um bronquíolo lobular (com diâmetro ≤ 1 mm) e uma artéria pulmonar, localizados no seu centro. Bronquíolos lobulares normais não podem ser vistos na TCAR porque a visibilidade do exame é limitada a brônquios com dois ou mais milímetros de diâmetro (50).

Espessamento da parede bronquiolar, dilatações bronquiolares, nódulos centrolobulares, linhas ramificantes, e árvore em brotamento são sinais diretos que podem ser visualizados à TCAR. Os sinais indiretos são o aprisionamento de ar e áreas de perfusão em mosaico.

Áreas de hipoatenuação resultam de aprisionamento de ar e são causadas por obstrução parcial da via aérea por bronquiolite, podendo ser mais bem visualizadas à TCAR em expiração (61). Na expiração, os pulmões tornam-se hiperatenuantes, pois há diminuição do seu volume de ar. Normalmente, essa mudança da atenuação ocorre de maneira homogênea. Quando há obstrução bronquiolar o parênquima pulmonar envolvido não apresenta esse aumento de atenuação esperado, tornando-se mais lucente nas áreas com obstrução, e menos naquelas onde não há represamento de ar. Percebem-se assim áreas de radiolucência diferentes, isto é, regiões mais claras e regiões mais escuras. As regiões

hiperlucentes resultam não apenas do maior conteúdo gasoso no local, mas também da diminuição relativa do conteúdo vascular (vasoconstricção reativa). Essas áreas de diferentes atenuações podem se apresentar numa distribuição aleatória, ou com aspecto "geográfico", onde lóbulos mais escuros estão ao lado de outros de densidade normal. Essas alterações acentuam-se quando a TCAR é feita em expiração completa.

1.4- Avaliação das manifestações sistêmicas

Vários são os fatores que podem contribuir para a redução da força dos músculos respiratórios nas doenças obstrutivas: hiperinsuflação pulmonar, que coloca o diafragma em desvantagem mecânica, reduzindo a força muscular inspiratória; desnutrição; trabalho muscular respiratório excessivo; miopatia induzida pelo uso de corticosteróides; e limitação do fluxo aéreo, o que leva a uma carga respiratória exaustiva.

As pressões respiratórias estáticas máximas (Pressão inspiratória máxima – PIM e Pressão expiratória máxima – PEM) são medidas ao nível da boca por meio do manovacuômetro, um tubo cilíndrico rígido que se liga a um a um manômetro aneróide, capaz de medir pressões negativas e positivas (62-64). Assegurada a técnica correta, a compreensão das manobras e a colaboração do indivíduo, os valores de PIM e PEM, que são medidos a partir do VR e da CPT, respectivamente, dependem da força dos músculos respiratórios, do volume pulmonar em que são medidos, e da pressão de retração elástica dos pulmões e da caixa torácica. Deste modo, pacientes com doença obstrutiva podem apresentar valores alterados de PIM e PEM secundariamente à perda de massa magra e fraqueza muscular características da insuficiência respiratória crônica, ao aumento do VR e da CPT, ou mesmo da redução da CPT caso haja um distúrbio ventilatório misto (7).

Terzano et al. (65) avaliaram as pressões respiratórias estáticas máximas de 98 pacientes com DPOC estável e 21 controles saudáveis. Os pacientes com DPOC foram divididos em três grupos, de acordo com o grau de obstrução ao fluxo aéreo: leve (31 pacientes, $VEF_1 > 80\%$ do previsto), moderada (39 pacientes, VEF_1 entre 80 e 50%), e grave (28 pacientes, $VEF_1 < 50\%$). A PIM e a PEM foram significativamente menores nos

pacientes com DPOC grave do que nos controles. Houve correlação entre a PIM e a PEM e o VEF₁, a CVF, o pico de fluxo expiratório e a CPT.

Surpreendentemente, O'Neill et al. (63) encontraram valores normais de PIM e PEM em 25 pacientes com fibrose cística, com idades entre sete e 23 anos, apesar do achado de baixo peso, com IMC médio de 78% do esperado, e hiperinsuflação, caracterizada pela relação VR/CPT média de 49%.

Szeinberg et al. (64) estudaram 23 pacientes com fibrose cística, todos do sexo masculino, com idades entre 16 e 35 anos. Quando estes autores dividiram os pacientes em dois subgrupos, um com hiperinsuflação grave (VR/CPT > 50%) e outro com hiperinsuflação leve a moderada (VR/CPT ≤ 50%), a PIM foi significativamente mais baixa no subgrupo com hiperinsuflação grave, e não houve variação significativa na PEM. Os pacientes foram também divididos em um subgrupo de pacientes bem nutridos (IMC > 90% do peso ideal) e outro de desnutridos. A média dos valores de PIM e PEM foi significativamente mais baixa nos desnutridos. Mas o efeito da nutrição na PIM não pôde ser bem elucidado porque o subgrupo de pacientes mal nutridos também apresentava hiperinsuflação grave, com relação VR/CPT de 60 ± 10%.

Na análise da composição do corpo, o peso total é constituído de massa gorda (MG), massa magra (que corresponde aos músculos, ossos e órgãos), e água do corpo total. Na bioimpedância, uma corrente elétrica de baixa intensidade emitida pelo aparelho percorre o organismo inteiro do indivíduo examinado. A massa magra, por possuir uma grande quantidade de água (73 a 75%) e eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), oferece menor resistência à passagem da corrente elétrica do que a MG.

Landbo et al. (34) seguiram 2132 portadores de DPOC por 17 anos. Neste período ocorreram 1094 mortes por todas as causas e 199 mortes por DPOC. Quando foram avaliadas as mortes por causas respiratórias, o baixo IMC associou-se com o maior risco de morte em todos os pacientes. Já nas mortes por todas as causas, nos pacientes com DPOC grave (VEF₁ < 50% do previsto), o risco relativo de morte foi significativamente maior nos pacientes com menor IMC, enquanto nos pacientes com DPOC leve ou moderada, o risco de morte foi maior, mas não significativamente.

O IMC e a história recente de perda de peso são parâmetros importantes na avaliação dos pacientes com DPOC; no entanto, na maioria das vezes, não são suficientes para descrever as mudanças na composição do corpo. Slinde et al. (33) calcularam o índice de massa magra do corpo de 86 pacientes com DPOC grave ($VEF_1 < 50\%$ do previsto), dividindo-se a MM do corpo (obtida por bioimpedância elétrica) pela altura ao quadrado. Em seis anos ocorreram 47 mortes, sendo que nos pacientes com índice de MM do corpo $> 16,6 \text{ Kg/m}^2$ a sobrevida cumulativa foi significativamente maior .

Nishimura et al. (66) testaram a hipótese de que a perda de MM poderia estar relacionada com a fraqueza dos músculos respiratórios na DPOC. Para tal, os autores avaliaram a composição do corpo, por meio da absorpciometria dual de raios X, e mediram as pressões respiratórias estáticas máximas de 37 participantes, que foram divididos em três grupos: grupo A (pacientes com DPOC, peso do corpo $< 80\%$ do peso ideal), grupo B (pacientes com DPOC, peso do corpo $\geq 80\%$ do peso ideal) e grupo C (controles). O grupo A apresentou valores significativamente mais baixos de CV, VEF_1 , PIM, PEM, MM e MG. A PIM correlacionou-se com a MM nos pacientes com DPOC e nos controles, enquanto a PEM correlacionou-se com a MM apenas nos pacientes com DPOC.

O teste de caminhada dos seis minutos apresenta várias vantagens na avaliação dos pacientes com DPOC, como a confiabilidade, a objetividade, o baixo custo e a facilidade na sua aplicação, independentemente do nível educacional e da idade do paciente. A progressiva redução da distância caminhada implica em uma deterioração do estado fisiológico do paciente, que pode ter múltiplas causas, como a piora da função pulmonar, doenças de outros órgãos ou sistemas, perda de condicionamento físico, ou os efeitos sistêmicos da DPOC, embora seja impossível determinar qual a contribuição de cada um desses fatores.

Já foi demonstrado que a distância caminhada em seis minutos é capaz de prever a mortalidade na DPOC grave. Em um estudo (67) no qual 198 pacientes com DPOC grave (média do $VEF_1 1,04 \pm 0,39 \text{ L}$) realizaram dois testes com intervalo mínimo de um ano, os não sobreviventes (42%) tiveram uma queda significativamente maior na distância caminhada do que os sobreviventes, enquanto a queda no VEF_1 foi similar nos

dois grupos. Em análise multivariada, o TC6 foi capaz de prever a sobrevida, mesmo após o ajuste para outras variáveis como a idade, o IMC, o VEF₁ e as co-morbidades.

Com o objetivo de analisar os fatores relacionados à mortalidade em pacientes com bronquiectasias, Onen et al. (68) seguiram 98 pacientes com bronquiectasias por quatro anos, período no qual ocorreram 16 mortes. Os pacientes que morreram eram mais velhos, tinham o IMC significativamente menor, tinham mais dispnéia (escala de dispnéia do MRC significativamente maior), mais hipoxemia e hipercapnia, e exames radiológicos mais alterados. Os parâmetros que mais tiveram relação com a sobrevida foram o IMC e o grau de dispnéia. Um dado interessante deste trabalho foi que a vacinação para influenza e pneumococo correlacionou-se com a maior sobrevida.

2- OBJETIVOS



Objetivo geral

Descrever uma população de pacientes portadores de doença obstrutiva grave, com ou sem história prévia de tabagismo, acompanhados em um ambulatório de referência para portadores de insuficiência respiratória crônica, por meio da análise de seus parâmetros clínicos, funcionais, de repercussão sistêmica, e estruturais.

Objetivos específicos

- Comparar os fumantes e os não fumantes, com a finalidade de estabelecer se a etiologia, tabágica ou não, interfere nas variáveis clínicas, funcionais e sistêmicas.
- Comparar os critérios usuais (tradicionais) utilizados na caracterização de resposta ao broncodilatador (SBPT e ATS/ERS) com os critérios de Paré et al..
- Testar se os respondedores de volume são pacientes mais graves que os respondedores de fluxo e os não respondedores, de acordo com as definições da SBPT, da ATS/ERS, e de Paré et al..
- Determinar como a distância caminhada no TC6 se associa com alguns achados funcionais, de repercussão sistêmica, e radiológicos neste grupo de doentes.

3- METODOLOGIA



3.1- Pacientes

Foi realizado um estudo de corte transversal, no qual foram incluídos seqüencialmente os pacientes acompanhados nos ambulatórios de Insuficiência Respiratória Crônica, da Disciplina de Pneumologia (Hospital de Clínicas) da UNICAMP, que preenchessem os critérios de inclusão.

Nos referidos ambulatórios são acompanhados pacientes com diagnóstico de Insuficiência Respiratória Crônica de quaisquer causas, como obstrutivas (portadores de DPOC, bronquiectasias e seqüelas de tuberculose), restritivas extrapulmonares (doenças neurológicas, doenças neuromusculares e deformidades torácicas), restritivas intrapulmonares (doenças pulmonares intersticiais ou parenquimatosas fibrosantes) e doenças vasculares.

A inclusão dos pacientes e a coleta dos dados se deram entre janeiro de 2006 e fevereiro de 2008, e a análise das informações levou 12 meses.

Critérios de inclusão:

- Espirometria prévia com VEF_1 pré-BD < 50% do previsto.
- Relação VEF_1/CVF < 70%.

Critérios de exclusão:

- Normalização da espirometria após o BD.
- Ser portador de insuficiência respiratória crônica restritiva com diagnóstico clínico e espirométrico.
- Ter doença vascular pulmonar.
- Ter sido submetido à ressecção pulmonar prévia.

Todos assinaram termo de consentimento informado (**anexo 1**), autorizando a utilização dos resultados de seus exames neste levantamento de dados. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UNICAMP, e foi aprovado (Parecer do projeto nº 366/02 em 17/09/02, e Emenda em 24/10/06).

3.2- Métodos

O fluxo do doente dentro da pesquisa está apresentado na **figura 1**.

Todos os exames realizados fazem parte da avaliação de rotina dos pacientes, e foram realizados durante períodos de estabilidade clínica. Os testes funcionais e a aplicação do questionário clínico eram adiados caso o paciente referisse piora recente dos sintomas ou infecção respiratória nas últimas quatro semanas. O TC6 só era solicitado se o paciente apresentasse saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em repouso $\geq 90\%$.

A seleção dos pacientes foi feita pelas médicas participantes da pesquisa: Ilma Aparecida Paschoal, Júnia Rezende Gonçalves e Mônica Corso Pereira, esta última participando também como leitora dos exames de imagem. A outra observadora dos radiogramas e tomografias foi a médica assistente do Departamento de Radiologia do Hospital de Clínicas - UNICAMP na época, Elza Maria Figueiras Pedreira de Cerqueira. O teste da caminhada dos seis minutos (69) foi conduzido por fisioterapeuta especializado do Serviço de Fisioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP e os demais exames de função pulmonar foram realizados no ambulatório pela pesquisadora responsável.

Os pacientes fizeram em média quatro visitas ao hospital: a 1^a para a aplicação do questionário clínico e assinatura do termo de consentimento informado; nesta primeira visita eram realizadas também a bioimpedância e espirometria; a 2^a para a manovacuometria, a 3^a para o TC6, e a 4^a para o radiograma e TCAR. Os exames radiológicos foram realizados dentro do intervalo de tempo inferior a 12 meses em relação à avaliação funcional.

Toda a avaliação foi realizada no Hospital de Clínicas da UNICAMP, exceto a TCAR, que frequentemente era realizada em outro serviço especializado, e a conduta terapêutica foi indicada para cada indivíduo, independentemente da pesquisa.

FLUXO DO PACIENTE NO PROJETO

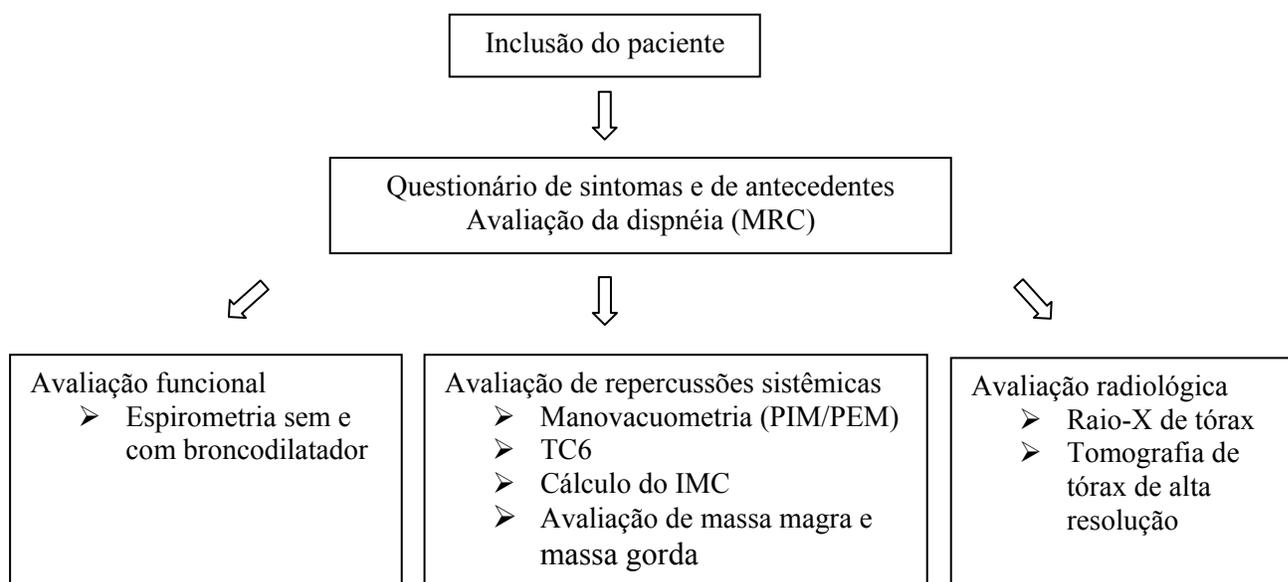


Figura 1- Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

3.2.1- Questionário

Os pacientes foram submetidos a um questionário e as informações foram anotadas em formulário próprio do projeto (**anexo 2**).

3.2.2- Avaliação da dispnéia

Na avaliação do grau de dispnéia foi utilizada a escala do MRC modificada (3), aplicada na 1ª entrevista, e a escala de dispnéia de Borg, no início e no fim do TC6 (69).

3.2.3- Avaliação funcional

➤ Espirometria

Todos realizaram espirometria antes e 20 minutos após o uso de 12 µg de formoterol em cápsula, por meio de inaladores de pó seco descartáveis (Foradil[®], Novartis, Brasil).

Para a realização da espirometria, os doentes foram orientados a interromper o uso dos medicamentos: β 2-agonistas de curta ação por 4 horas, β 2-agonistas de longa ação por 12 horas, xantinas por 24 horas, ipratrópio por 4 horas, e tiotrópio por 24 horas (7). No dia do teste, o uso de cigarros e bebidas com cafeína também foram suspensos.

As curvas de CVF e CV foram realizadas em espirômetro de fluxo (modelo microQuark; COSMED S.r.l.; Roma, Itália), com valores de referência brasileiros (7), de acordo com as normas da SBPT.

O espirômetro foi calibrado antes de cada exame. Quanto à técnica, foram preenchidos os critérios de aceitação das curvas, no início, duração e término da manobra, com pausa pós-inspiratória de no máximo 3 s, e expiração de no mínimo 6 s, a menos que um platô de pelo menos 1 s ficasse evidente.

Para a obtenção da manobra da capacidade vital, após a oclusão do nariz com um clipe nasal, era solicitado ao paciente que ele respirasse em volume corrente. Ao término de uma expiração espontânea, ele era orientado a inspirar profundamente até a CPT e, em seguida, expirar até o VR, de forma abrupta e sem hesitação, na execução da CVF, ou de maneira relaxada, na CV lenta. Finalmente, após a expiração máxima, era requerida a realização de uma inspiração completa.

Foram realizadas no mínimo três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis de CVF, duas aceitáveis e reprodutíveis de CV, e no máximo oito testes.

Para que as manobras fossem consideradas reprodutíveis, os dois maiores valores obtidos deveriam diferir entre si até 150 ml na CVF e no VEF_1 , até 100 ml na CV, até 500 ml ou 10% no PFE (o valor que fosse maior), e até 60 ml na CI.

3.2.4- Avaliação das manifestações sistêmicas

➤ Manovacuometria

Realizado com um manovacuômetro digital (MVD 300; GLOBALMED, Porto Alegre, Brasil), com valores previstos de Neder et al. (7).

Para a obtenção da PIM, o paciente era orientado a expirar completamente, até atingir o VR, colocar o aparelho na boca e realizar uma inspiração máxima. Na PEM, era solicitado que ele inspirasse até a CPT e soprasse com força no aparelho.

Quanto à execução das manobras, foram seguidas as recomendações da SBPT. Foram feitas pelo menos três aceitáveis, sem vazamentos e com duração de pelo menos 2 s, duas reprodutíveis, com diferença de menos de 10% entre os maiores valores alcançados, e no máximo cinco manobras.

➤ Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

Realizado somente nos pacientes que apresentavam SpO₂ maior que 90% em repouso sem o uso de oxigênio, segundo normas preconizadas (69).

No TC6 o paciente era incentivado a caminhar o mais rápido possível durante 6 min em um corredor de no mínimo 30 metros de comprimento, devidamente demarcado, de superfície dura, não escorregadia. No entanto, era permitido que ele parasse e descansasse, possibilitando que o exame fosse realizado na capacidade submáxima de exercício, aquela requerida para a execução das atividades da vida diária.

Antes e após a caminhada eram anotadas a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a pressão arterial sistêmica, a SpO₂, e a numeração correspondente da escala de dispnéia de Borg, que varia de zero, no paciente sem queixa de dispnéia, até 10, quando a dispnéia é máxima.

➤ Determinação do índice de massa do corpo (IMC)

O peso foi medido com o paciente usando roupas leves e sem sapatos. A estatura foi medida com o paciente descalço, de costas para o marcador, com os pés unidos, em posição ereta e olhar na altura da linha do horizonte. A leitura foi feita com precisão de 0,5 cm, com a haste da barra vertical da escala encostada à cabeça.

O IMC foi calculado dividindo-se o peso em quilogramas do paciente pela altura ao quadrado em metros. Foi considerado baixo peso, peso normal, sobrepeso, e obesidade, o IMC < 20, entre 20 e 24,9, entre 25 e 29,9, e ≥ 30 Kg/m², respectivamente (34).

- Avaliação da composição do corpo por meio da técnica da bioimpedância.

Foi utilizado um monitor de composição do corpo modelo 310; Biodynamics, Seattle, Washington, EUA.

Na execução deste teste, eram colocados dois eletrodos no pé e dois eletrodos na mão direita do paciente, que se conectavam ao monitor por meio de um cabo sensor. O equipamento emitia uma corrente elétrica de baixa intensidade que percorria o organismo, medindo a resistência que é oferecida pelos vários tecidos, sem causar nenhum sintoma.

O princípio pelo qual o equipamento difere a MM da MG é o fato de que a MM (formada por músculos, ossos e vísceras), por possuir maior quantidade de água e eletrólitos, oferece menor resistência à passagem da corrente elétrica (33).

3.2.5- Avaliação radiológica

Os exames radiológicos foram analisados por duas leitoras independentes, que posteriormente se reuniram e chegaram a um consenso quanto às divergências entre as avaliações individuais.

- Radiograma de tórax (**anexo 3**)

Seis sinais de hiperinsuflação foram pesquisados no radiograma de tórax nas incidências PA e perfil: diafragma rebaixado na incidência PA, aumento da altura pulmonar, diafragma localizado sobre a face anterior da 7ª costela direita ou abaixo dela, aumento do espaço retroesternal, ângulo esternodiafragmático alargado, diafragma rebaixado na incidência perfil (56-59).

- TCAR do tórax (**anexo 3**)

A TCAR foi realizada com técnica de alta resolução, secções de 1,5 a 2 mm de espessura, intervalos de 10 mm, em inspiração e expiração máximas, com reconstrução por algoritmo de alta resolução espacial e imagens fotografadas com centro de janela de -600 a -700 unidades Hounsfield (UH) e largura de 1000 a 1500 UH (60).

3.2.6- Análise dos resultados

Para análise dos resultados, foram abordados três aspectos: o antecedente de tabagismo, o padrão de resposta espirométrica (RF e/ou RV), e a distância caminhada no TC6 (< 350 ou ≥ 350 metros).

Para a comparação entre os grupos de fumantes / não fumantes e pacientes com ou sem resposta ao BD, foram estabelecidos valores de corte para a maioria das variáveis, isto é, os parâmetros foram dicotomizados e associados à maior ou menor gravidade (**quadro 1**). A dicotomização do IMC, MRC e da distância caminhada no TC6 foi baseada no escore BODE (30), no qual pontos são atribuídos para o cálculo do escore quando estes parâmetros são ≤ 21 , > 1 e < 350 , respectivamente.

Para a CVF, CV, Escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada, MM em % do previsto e relação MM/MG foram calculadas a média e a mediana dos dois grupos comparados.

Os critérios de resposta utilizados no estudo estão relacionados no **quadro 2**. A resposta a BD foi expressa pela variação absoluta em relação ao valor basal.

Também entre os grupos fumantes / não fumantes, e respondedores / não respondedores ao BD, os achados tomográficos foram comparados, considerando-se as seguintes variáveis: presença ou não de enfisema (centrolobular, panlobular e paraseptal), bronquiectasias, e sinais de doença nas pequenas vias aéreas (aprisionamento aéreo na TCAR em expiração, árvore em brotamento, nódulos centrolobulares). Comparamos também o número de lobos acometidos por enfisema ou por bronquiectasias.

Entre os pacientes com distância ≥ 350 ou < 350 m, foram utilizados os mesmos valores de corte para cada variável, embora a comparação tenha sido feita em apenas alguns dos parâmetros de avaliação funcional, de repercussão sistêmica e radiológica disponíveis.

Quadro 1- Dicotomização das variáveis em sinais de gravidade

		Menor gravidade	Maior gravidade
IMC (kg/m ²)		> 21	≤ 21
MRC		≤ 1	> 1
SpO ₂ (em repouso, ar ambiente)		≥ 90%	< 90%
Uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada		Não	Sim
Espirometria	VEF ₁ (% do previsto)	≥ 30	< 30
	CI (L)	Acima do limite inferior	Abaixo do limite inferior
Manovacuometria	PIM (cm H ₂ O)	Acima do limite inferior	Abaixo do limite inferior
	PEM (cm H ₂ O)	Acima do limite inferior	Abaixo do limite inferior
TC6	Distância caminhada (m)	≥ 350	< 350
	Delta (Δ) de saturação (SpO ₂ final – inicial no TC6, em pontos percentuais)	< 4	≥ 4

IMC: índice de massa do corpo; MRC: escala de dispnéia do *Medical Research Council* modificada; SpO₂: saturação periférica de Oxigênio; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos seis minutos.

Quadro 2- Critérios de resposta ao broncodilatador

	SBPT (7)	ATS/ ERS (8)	Paré et al. (14)
Resposta de volume	Varição CVF ≥ 350 ml e/ou variação CV ≥ 400 ml	Varição CVF ≥ 200 ml e 12%	$\Delta VEF_1/\Delta CVF < 1$ *
Resposta de fluxo	Varição VEF ₁ ≥ 200 ml e (ou) >7%	Varição VEF ₁ ≥ 200 ml e 12%	$\Delta VEF_1/\Delta CVF > 1$ *

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo.
* quando o aumento no VEF₁ ou CVF pós-BD foi < 12% os valores para $\Delta VEF_1/\Delta CVF$ não foram considerados na análise.

3.3- Análise estatística

Para as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Para as variáveis numéricas (porcentagem de CVF, porcentagem de CV, Escala de dispnéia de Borg após a caminhada, relação MM/MG, porcentagem de MM, número de lobos com enfisema, e número de lobos com bronquiectasia), foi verificado pelo teste de Anderson-Darling se os dados apresentavam distribuição Normal. Se sim ($p\text{-valor} > 0,05$ do teste de Anderson-Darling), era aplicado o teste t de Student (teste paramétrico) para a comparação entre as duas amostras independentes. Se não ($p\text{-valor} < 0,05$ do teste de Anderson-Darling), era empregado o Teste da Soma de Postos de Wilcoxon (teste não paramétrico) para a comparação entre duas amostras independentes. As análises foram realizadas utilizando-se os programas estatísticos Minitab e SAS System.

4- RESULTADOS



A população inicial totalizou 95 pacientes. Destes, 27 foram excluídos porque não completaram as avaliações: 10 não preencheram os critérios de inclusão, sete perderam o seguimento no serviço, sete faleceram, e três não quiseram permanecer no estudo.

Os 68 participantes foram submetidos ao questionário clínico (**anexo 2**), espirometria, manovacuometria, bioimpedância (embora não tenha sido possível visualizar a massa gorda no laudo impresso de um paciente), e radiograma de tórax. Todos realizaram TCAR, mas os cortes expiratórios não foram realizados em dez pacientes. Todos os pacientes com $SpO_2 \geq 90\%$ em repouso ($n = 50$) realizaram o TC6. Destes, a escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada foi aplicada a 43 doentes.

Dos pacientes que concluíram o estudo, com idades variando entre 25 e 84 anos, 37 tinham o diagnóstico clínico de DPOC e 31, de bronquiectasias - **figura 2**.

Exceto por três portadores de bronquiectasias, com a relação VEF_1/CVF entre 70 e 80%, para os quais foram excluídas doenças restritivas associadas, e cujas provas mostraram fluxos expiratórios forçados reduzidos e curva fluxo-volume entalhada, todos os outros apresentaram esta relação menor que 70%. Trinta pacientes apresentaram VEF_1 pré-BD < que 30%, e 38, VEF_1 entre 31 e 50% do previsto. As características clínicas, de espirometria, manovacuometria e bioimpedância dos dois grupos estão expressas na **tabela 1**.

Vinte e seis pacientes (38,2%) faziam uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP).

Quanto ao IMC, 13 (19,1%), 29 (42,6%), 17 (25%) e 9 pacientes (13,2%) tinham baixo peso, peso normal, sobrepeso, e obesidade, respectivamente.

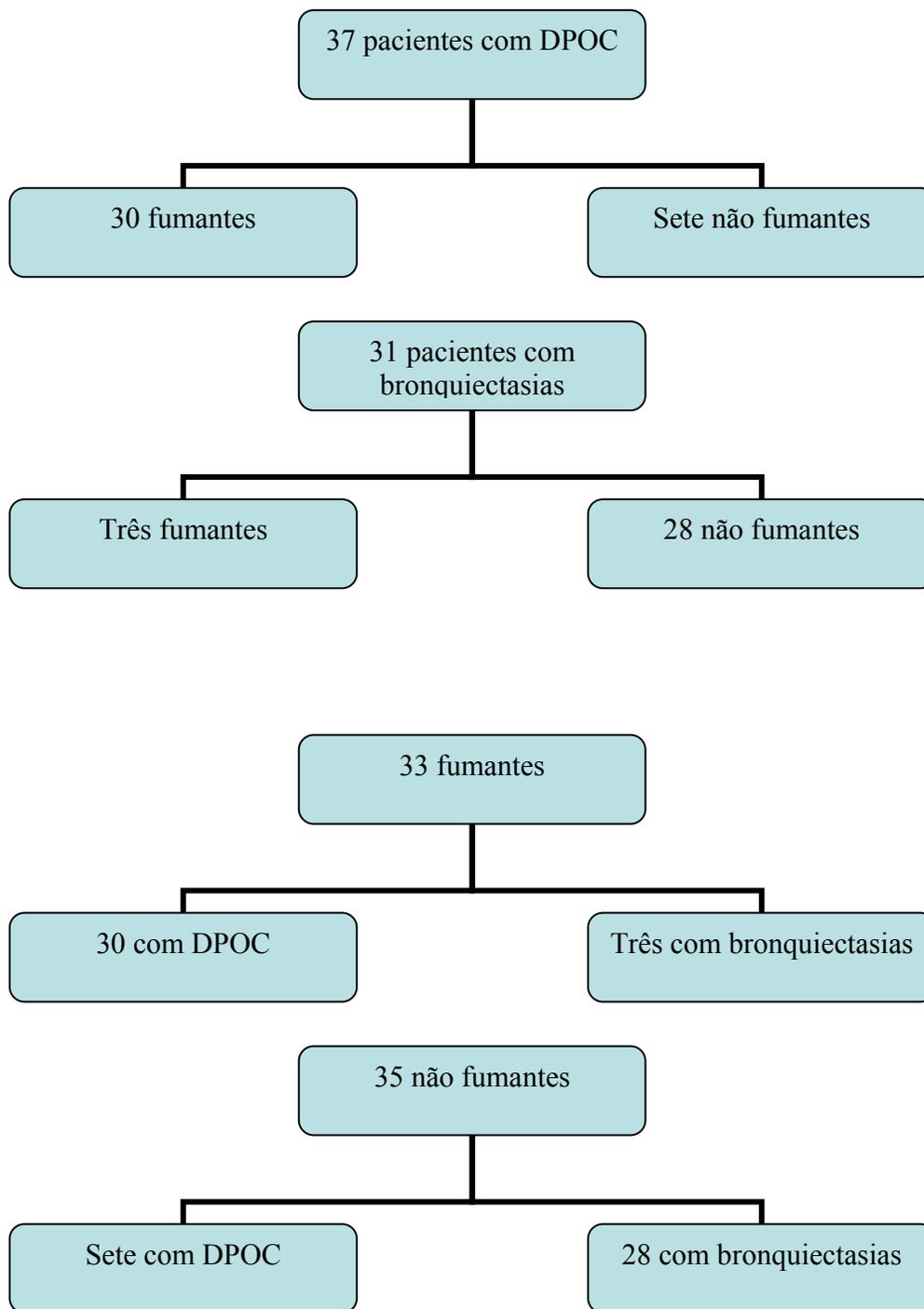


Figura 2- Organogramas dos pacientes em relação ao diagnóstico clínico e ao antecedente de tabagismo

Tabela 1- Características clínicas, de espirometria, manovacuometria e bioimpedância dos pacientes

	Todos os pacientes n = 68	Pacientes com DPOC n = 37	Pacientes com bronquiectasias n = 31
Idade (anos)	55,9 ± 13,7	59,8 ± 10,7	51,3 ± 15,5
Sexo (M/F)	30/38	16/21	14/17
IMC (Kg/m ²)	24,0 ± 5,2	24,6 ± 5,5	23,2 ± 4,7
CVF (% do previsto)	53,4 ± 15,2	57,0 ± 15,4	49,1 ± 14,1
CV (% do previsto)	59,2 ± 17,4	65,1 ± 17,7	52,1 ± 14,2
CVF (L)	1,82 ± 0,79	1,91 ± 0,74	1,71 ± 0,84
VEF ₁ (% do previsto)	31,9 ± 10,2	30,2 ± 9,8	34,0 ± 10,5
VEF ₁ (L)	0,86 ± 0,39	0,80 ± 0,38	0,93 ± 0,41
PIM (cm H ₂ O)	70,7 ± 23,7	68,9 ± 24,8	72,7 ± 22,4
PEM (cm H ₂ O)	78,1 ± 31,2	77,6 ± 32,2	78,7 ± 30,5
Tabagismo (anos/maço)	23,1 ± 34,4	40,7 ± 38,5	2,1 ± 4,8
MM (% do previsto)	89,4 ± 10,5	89,9 ± 10,5	88,9 ± 10,5

Todos os dados, exceto o sexo, estão expostos como média ± desvio padrão. IMC: índice de massa do corpo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital lenta; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; MM: massa magra.

Todos os pacientes com diagnóstico de DPOC apresentavam relação VEF₁/CVF pós-BD < 70% e VEF₁ pós-BD < 80%. Foi considerado tabagista o indivíduo que tivesse fumado mais que 10 anos/maço (70). Dos 37 incluídos neste grupo, 30 foram fumantes (26 fumaram mais de 20 anos/maço, e quatro entre 10 e 20 anos/maço), e sete não fumantes (nunca fumaram ou fumaram menos de 10 anos/maço). Quatro dos não fumantes, embora referissem tabagismo inferior a 10 anos/maço, apresentaram enfisema centrolobular em quatro ou mais lobos; uma paciente de 64 anos com sinais de hiperinsuflação no

radiograma e TCAR, e VEF₁ de 17,2% do previsto, negou tabagismo ativo, e referiu tabagismo passivo intenso durante a vida; e dois pacientes, que aguardavam genotipagem, apresentaram enfisema panlobular e níveis séricos normais de alfa-1 antitripsina.

Entre os 37 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC, enfisema foi visualizado em mais de três lobos em 27 pacientes, em três ou menos lobos em dois pacientes, e não foi identificado em oito pacientes (dois deles por avaliação prejudicada).

Para se enquadrar no diagnóstico clínico de bronquiectasias, o paciente deveria, além de apresentar bronquiectasias na TCAR, não ter fumado, ou ser sintomático respiratório antes de iniciar o tabagismo, e obrigatoriamente não apresentar enfisema centrolobular na TCAR – **figura 2**.

Entre os 31 pacientes com diagnóstico clínico e tomográfico de bronquiectasia, foram visualizadas bronquiectasias em mais de três lobos em 27 pacientes, e em três ou menos lobos em quatro pacientes.

Três dos 31 pacientes bronquiectásicos foram fumantes (> 10 anos/maço). Ambos apresentavam bronquiectasias nos seis lobos e nenhum sinal de enfisema na TCAR, além de sintomatologia respiratória prévia ao início do tabagismo.

Quanto à etiologia das bronquiectasias, dez pacientes eram portadores de fibrose cística (forma limitada ao pulmão, sem insuficiência pancreática exócrina, e diagnóstico realizado pela dosagem de eletrólitos no suor, em pelo menos duas amostras, pela técnica da iontoforese por pilocarpina; a dosagem de eletrólitos no suor faz parte da investigação etiológica de rotina em pacientes bronquiectásicos), dois, de seqüela de tuberculose pulmonar, um, de deficiência de alfa-1-antitripsina (sem enfisema), um havia sofrido exposição ocupacional a aromatizantes de alimentos, e 17 foram classificados como de causa indefinida.

Com o intuito de verificar se o tabagismo interferiu nas variáveis clínicas, funcionais, radiológicas e de repercussão sistêmica, os 35 não fumantes (80% deles com diagnóstico de bronquiectasias) e os 33 fumantes (91% deles com diagnóstico de DPOC) foram comparados (**tabela 2**).

Quanto ao IMC, MRC, SpO₂ em repouso, e uso de ODP, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Na espirometria, a CV e a CVF encontraram-se mais reduzidas nos não fumantes ($p = 0,000$ para ambas as variáveis); não houve diferença estatisticamente significativa no VEF₁ e na CI.

Na manovacuometria, TC6 e bioimpedância não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No radiograma de tórax, o diafragma rebaixado na incidência em perfil foi mais frequentemente encontrado nos fumantes ($p = 0,0470$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos outros sinais de hiperinsuflação avaliados pelo radiograma de tórax.

Tabela 2- Comparação entre os fumantes e não fumantes

Variáveis		Não fumantes (n=35)	Fumantes (n=33)	Valor p
IMC \leq 21		11/35 (31,4%)	8/33 (24,2%)	0,5092
MRC > 1		26/35 (74,3%)	25/33 (75,7%)	0,8886
SpO ₂ < 90%		10/35 (28,6%)	10/33 (30,3%)	0,8755
Uso de Oxigenoterapia domiciliar		14/35 (40%)	12/33 (36,4%)	0,7578
Espirometria	VEF ₁ < 30% do previsto	13/35 (37,1%)	17/33 (51,5%)	0,2329
	Média da CVF em % do previsto	47,3 (n=35)	59,9 (n=33)	0,000
	Média da CV em % do previsto	51,5 (n=35)	67,3 (n=33)	0,000
	CI < limite inferior	25/35 (71,4%)	21/33 (63,6%)	0,4924
Manovacuometria	PIM < limite inferior	24/35 (68,6%)	20/33 (60,6%)	0,4941
	PEM < limite inferior	21/35 (60%)	16/33 (48,5%)	0,3407
TC6*	Distância caminhada < 350 metros	9/26 (34,6%)	9/24 (37,5%)	0,8319
	Δ saturação \geq 4	15/26 (57,7%)	17/24 (70,8%)	0,3335
	Mediana do BORG pré-caminhada	1,00 (n = 21)	0,50 (n = 22)	0,5305
	Média do BORG pós-caminhada	4,9 (n=21)	4,2 (n=22)	0,335
Bioimpedância [†]	Mediana da MM em % do previsto	87,70 (n = 35)	95,60 (n = 33)	0,0588
	Mediana da relação MM/MG	1,57 (n = 34)	1,77 (n = 33)	0,5725

Raios-X [§]	Diafragma rebaixado (Raios-X em PA)	10/30 (33,3%)	7/29 (24,1%)	0,4356
	Aumento da altura pulmonar	2/35 (5,7%)	2/33 (6%)	1,0000
	Diafragma sobre a face anterior ou abaixo da 7ª costela	16/34 (47%)	18/33 (54,5%)	0,5400
	Diafragma rebaixado (Raios-X em perfil)	12/32 (37,5%)	16/25 (64%)	0,0470
	Aumento do espaço retroesternal	18/31 (58%)	20/28 (71,4%)	0,2844
	Ângulo esternodiafragmático alargado	10/27 (37%)	14/23 (60,9%)	0,0927
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) [§]	Enfisema centrolobular	5/35 (14,3%)	25/32 (78,1%)	< 0,0001
	Enfisema panlobular	2/35 (5,7%)	3/31 (9,7%)	0,6595
	Enfisema paraseptal	6/35 (17,1%)	14/32 (43,7%)	0,0174
	Presença de bronquiectasias	33/35 (94,3%)	16/33 (48,5%)	< 0,0001
	Aprisionamento aéreo	26/31 (83,9%)	5/27 (18,5%)	< 0,0001
	Árvore em brotamento e nódulos centrolobulares	26/35 (74,3%)	4/33 (12,1%)	< 0,0001
	Aprisionamento aéreo ou árvore em brotamento ou nódulos centrolobulares	33/35 (94,3%)	19/33 (57,6%)	0,0004
	Mediana do número de lobos com enfisema	0,00 (n = 35)	6,00 (n = 31)	<0,0001
Mediana do número de lobos com bronquiectasia	5,00 (n = 35)	0,00 (n = 33)	<0,0001	

IMC: índice de massa do corpo; MRC: escala de dispnéia do *Medical Research Council* modificada; SpO₂: saturação periférica de Oxigênio; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital lenta; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos seis minutos; BORG: escala de dispnéia de Borg; MM: massa magra; MG: massa gorda. *: o TC6 só foi realizado nos pacientes com SpO₂ >90% em ar ambiente; †: não foi possível visualizar a massa gorda no laudo impresso da bioimpedância de um paciente; §: os resultados indicam a presença do sinal dentro do grupo analisado. O n varia porque em alguns exames radiológicos a técnica para avaliação do sinal estava inadequada. Na TCAR os cortes expiratórios não foram realizados em todos os pacientes.

Na TCAR, o tabagismo associou-se com a presença de enfisema centrolobular e paraseptal ($p < 0,0001$ e $0,017$, respectivamente). Foi encontrado um maior número de lobos com bronquiectasias nos não fumantes ($p < 0,0001$) e lobos com enfisema nos fumantes ($p < 0,0001$), embora as bronquiectasias tenham sido frequentemente encontradas também nos fumantes (48,5% deles). Os sinais de doença em pequenas vias aéreas foram mais frequentemente encontrados nos não fumantes ($p = 0,0004$), apesar de terem sido frequentemente encontrados também nos fumantes (57,6% deles).

Algum tipo de enfisema foi encontrado em 90% dos 30 pacientes fumantes com diagnóstico clínico de DPOC.

Nos pacientes com diagnóstico clínico de DPOC ($n = 37$), foram visualizadas bronquiectasias nas tomografias de 18 pacientes (48,6%).

De acordo com a SBPT, ATS/ERS e Paré et al. foram encontrados 16, 20 e 29 respondedores de volume, e oito (considerando-se resposta de fluxo como uma variação no $VEF_1 \geq 200$ ml e $> 7\%$ de variação final), sete, e quatro respondedores de fluxo, respectivamente. Por outro lado, definindo a resposta de fluxo segundo a SBPT como uma variação no $VEF_1 \geq 200$ ml ou $> 7\%$ de variação final, foram encontrados 34 respondedores de fluxo.

Segundo os critérios da ATS/ERS, houve RV em 29,4% dos pacientes. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi verificada entre os respondedores e não respondedores de volume, levando-se em conta as variáveis (**tabela 3**): IMC; MRC; SpO₂ em repouso; uso de ODP; VEF₁; CVF; CV; CI; PIM; PEM; distância caminhada em 6 min; Δ de saturação; escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada; porcentagem de MM em relação ao previsto; relação MM/MG; diafragma rebaixado no radiograma de tórax em PA; altura pulmonar aumentada; diafragma localizado sobre a face anterior da 7^a costela direita ou abaixo dela; diafragma rebaixado no radiograma em perfil; aumento do espaço retroesternal; ângulo esternodiafragmático alargado; enfisema centrolobular; enfisema panlobular; enfisema paraseptal; presença de bronquiectasias; aprisionamento aéreo; árvore em brotamento e nódulos centrolobulares; número de lobos com enfisema; e número de lobos com bronquiectasias.

A seguir, comparamos os respondedores e não respondedores de volume de acordo com os critérios da SBPT (**tabela 4**). Houve RV em 23,5% dos pacientes.

Quanto ao IMC, MRC, SpO₂ em repouso, e uso de ODP, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Na espirometria, TC6 e bioimpedância não houve variação significativa entre os grupos.

Na manovacuometria, foi encontrado um maior número de pacientes com PIM reduzida entre os não respondedores de volume ($p = 0,0449$), e não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação da PEM.

No radiograma de tórax e na TCAR não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 3- Comparação entre os respondedores e não respondedores de volume segundo os critérios da ATS/ERS (8)

Variáveis		RV ausente n= 48	RV presente n=20	Valor p
IMC \leq 21		14/48 (29,2%)	5/20 (25%)	0,7272
MRC > 1		38/48 (79,2%)	13/20 (65%)	0,2190
SpO ₂ < 90%		14/48 (29,2%)	6/20 (30%)	0,9452
Uso de Oxigenoterapia domiciliar		21/48 (43,7%)	5/20 (25%)	0,1471
Espirometria	VEF ₁ < 30% do previsto	20/48 (41,7%)	10/20 (50%)	0,5283
	Média da CVF em % do previsto	53,7 (n=48)	52,8 (n=20)	0,818
	Média da CV em % do previsto	59,3 (n=48)	58,8 (n=20)	0,905
	CI < limite inferior	32/48 (66,7%)	14/20 (70%)	0,7889
Manovacuometria	PIM < limite inferior	34/48 (70,8%)	10/20 (50%)	0,1014
	PEM < limite inferior	29/48 (60,4%)	8/20 (40%)	0,1235
TC6*	Distância caminhada < 350 metros	12/35 (34,3%)	6/15 (40%)	0,6997
	Δ saturação \geq 4	23/35 (65,7%)	9/15 (60%)	0,6997
	Mediana do BORG pré-caminhada	0,50 (n = 31)	2,00 (n = 12)	0,6246
	Média do BORG pós-caminhada	4,79 (n=31)	3,92 (n=12)	0,232
Bioimpedância [†]	Mediana da MM em % do previsto	91,80 (n = 48)	94,05 (n = 20)	0,6775
	Mediana da relação MM/MG	1,70 (n = 47)	1,65 (n = 20)	0,7526

Raios-X [§]	Diafragma rebaixado (Raios-X em PA)	13/41 (31,7%)	4/18 (22,2%)	0,4589
	Aumento da altura pulmonar	2/48 (4,2%)	2/20 (10%)	0,5752
	Diafragma sobre a face anterior ou abaixo da 7 ^a costela	23/47 (48,9%)	11/20 (55%)	0,6495
	Diafragma rebaixado (Raios-X em perfil)	20/39 (51,3%)	8/18 (44,4%)	0,6312
	Aumento do espaço retroesternal	23/40 (57,5%)	15/19 (78,9%)	0,1079
	Ângulo esternodiafragmático alargado	17/34 (50%)	7/16 (43,7%)	0,6799
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) [§]	Enfisema centrolobular	20/47 (42,5%)	10/20 (50%)	0,5748
	Enfisema panlobular	4/46 (8,7%)	1/20 (5%)	1,0000
	Enfisema paraseptal	12/47 (25,5%)	8/20 (40%)	0,2363
	Presença de bronquiectasias	37/48 (77%)	12/20 (60%)	0,1526
	Aprisionamento aéreo	23/42 (54,8%)	8/16 (50%)	0,7452
	Árvore em brotamento e nódulos centrolobulares	22/48 (45,8%)	8/20 (40%)	0,6589
	Aprisionamento aéreo ou árvore em brotamento ou nódulos centrolobulares	39/48 (81,2%)	13/20 (65%)	0,2098
	Mediana do número de lobos com enfisema	0,00 (n = 46)	4,50 (n = 20)	0,2491
Mediana do número de lobos com bronquiectasia	4,00 (n = 48)	1,50 (n = 20)	0,3656	

RV: resposta de volume; IMC: índice de massa do corpo; MRC: escala de dispnéia do *Medical Research Council* modificada; SpO₂: saturação periférica de Oxigênio; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital lenta; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos 6 min; BORG: escala de dispnéia de Borg; MM: massa magra; MG: massa gorda. *: o TC6 só foi realizado nos pacientes com SpO₂ >90% em ar ambiente; †: não foi possível visualizar a massa gorda no laudo impresso da bioimpedância de um paciente; §: os resultados indicam a presença do sinal dentro do grupo analisado. O n varia porque em alguns exames radiológicos a técnica para avaliação do sinal estava inadequada. Na TCAR os cortes expiratórios não foram realizados em todos os pacientes.

Tabela 4- Comparação entre os respondedores e não respondedores de volume segundo os critérios da SBPT (7)

Variáveis		RV ausente n= 52	RV presente n=16	Valor p
IMC \leq 21		16/52 (30,8%)	3/16 (18,7%)	0,5261
MRC > 1		41/52 (78,8%)	10/16 (62,5%)	0,2023
SpO ₂ < 90%		18/52 (34,6%)	2/16 (12,5%)	0,1213
Uso de Oxigenoterapia domiciliar		23/52 (44,2%)	3/16 (18,7%)	0,666
Espirometria	VEF ₁ < 30% do previsto	22/52 (42,3%)	8/16 (50%)	0,5879
	Média da CVF em % do previsto	51,8 (n = 52)	58,8 (n = 16)	0,112
	Média da CV em % do previsto	57,6 (n = 52)	64,3 (n = 16)	0,177
	CI < limite inferior	36/52 (69,2%)	10/16 (62,5%)	0,6148
Manovacuometria	PIM < limite inferior	37/52 (71,1%)	7/16 (43,7%)	0,0449
	PEM < limite inferior	31/52 (59,6%)	6/16 (37,5%)	0,1204
TC6*	Distância < 350 metros	13/36 (36,1%)	5/14 (35,7%)	0,9791
	Δ saturação \geq 4	24/36 (66,7%)	8/14 (57,1%)	0,5287
	Mediana do BORG pré-caminhada	0,50 (n = 31)	2,00 (n = 12)	0,9777
	Mediana do BORG pós-caminhada	4,00 (n = 31)	4,00 (n = 12)	0,5839
Bioimpedância [†]	Mediana da MM em % do previsto	91,80 (n = 52)	94,70 (n = 16)	0,4507
	Mediana da relação MM/MG	1,62 (n = 51)	1,91 (n = 16)	0,4018

Raios-X [§]	Diafragma rebaixado (Raios-X em PA)	12/45 (73,3%)	5/14 (35,7%)	0,5178
	Aumento da altura pulmonar	3/52 (5,8%)	1/16 (6,2%)	1,0000
	Diafragma sobre a face anterior ou abaixo da 7 ^a costela	25/51 (49%)	9/16 (56,2%)	0,6138
	Diafragma rebaixado (Raios-X em perfil)	22/43 (51,2%)	6/14 (42,9%)	0,5893
	Aumento do espaço retroesternal	25/43 (58,1%)	13/16 (81,2%)	0,0993
	Ângulo esternodiafragmático alargado	19/38 (50%)	5/12 (41,7%)	0,6145
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) [§]	Enfisema centrolobular	20/51 (39,2%)	10/16 (62,5%)	0,1022
	Enfisema panlobular	5/50 (10%)	0/16 (0%)	0,3245
	Enfisema paraseptal	13/51 (25,5%)	7/16 (43,7%)	0,2131
	Presença de bronquiectasias	39/52 (75%)	10/16 (62,5%)	0,3530
	Aprisionamento aéreo	26/45 (57,8%)	5/13 (38,5%)	0,2188
	Árvore em brotamento e nódulos centrolobulares	26/52 (50%)	4/16 (25%)	0,0782
	Aprisionamento aéreo ou árvore em brotamento ou nódulos centrolobulares	41/52 (78,8%)	11/16 (68,7%)	0,5024
	Mediana do número de lobos com enfisema	0,00 (n = 50)	6,00 (n = 16)	0,0759
	Mediana do número de lobos com bronquiectasia	4,00 (n = 52)	1,00 (n = 16)	0,2154

RV: resposta de volume; IMC: índice de massa do corpo; MRC: escala de dispnéia do *Medical Research Council* modificada; SpO₂: saturação periférica de Oxigênio; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital lenta; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos 6 min; BORG: escala de dispnéia de Borg; MM: massa magra; MG: massa gorda. *: o TC6 só foi realizado nos pacientes com SpO₂ >90% em ar ambiente; †: não foi possível visualizar a massa gorda no laudo impresso da bioimpedância de um paciente; §: os resultados indicam a presença do sinal dentro do grupo analisado. O n varia porque em alguns exames radiológicos a técnica para avaliação do sinal estava inadequada. Na TCAR os cortes expiratórios não foram realizados em todos os pacientes.

De acordo com os critérios de Paré et al. (**tabela 5**), houve RV em 42,6% dos pacientes. Foram encontrados 18 pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do previsto no grupo com RV ($n = 29$), e 12 com $VEF_1 < 30\%$ do previsto no grupo de 39 pacientes sem RV ($p = 0,0101$) – **figura 3**.

Nenhuma associação estatisticamente significativa foi verificada entre os respondedores e não respondedores de volume, com estes critérios, levando-se em conta as variáveis: IMC; MRC; SpO_2 em repouso; uso de ODP; CVF; CV; CI; PIM; PEM; distância caminhada em 6 min; Δ saturação; escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada; porcentagem de MM em relação ao previsto; relação MM/MG; diafragma rebaixado no radiograma de tórax em PA; altura pulmonar aumentada; diafragma localizado sobre a face anterior da 7ª costela direita ou abaixo dela; diafragma rebaixado no radiograma em perfil; aumento do espaço retroesternal; ângulo esternodiafragmático alargado; enfisema centrolobular; enfisema panlobular; enfisema paraseptal; presença de bronquiectasias; aprisionamento aéreo; árvore em brotamento e nódulos centrolobulares; número de lobos com enfisema; e número de lobos com bronquiectasia.

Não comparamos os respondedores de fluxo de acordo com a ATS/ERS e Paré et al. porque foi encontrado um número muito pequeno de respondedores de acordo com estes critérios: sete e quatro respondedores, respectivamente.

De acordo com os critérios da SBPT, considerando a resposta de fluxo como uma variação no $VEF_1 \geq 200$ ml e $> 7\%$ de variação final, também foi encontrado um número pequeno de respondedores, apenas oito, dificultando a comparação entre os grupos.

No entanto, definindo a resposta de fluxo como uma variação no $VEF_1 \geq 200$ ml ou $> 7\%$, foram encontrados 34 respondedores, sendo que todos os pacientes que apresentaram resposta de acordo com esta outra definição, fizeram-no pelo critério isolado de porcentagem (variação $> 7\%$). Comparamos então os dois grupos, seguindo esta definição (**tabela 6**).

Foi encontrado um número significativamente maior de pacientes com baixo IMC entre os pacientes sem resposta de fluxo ($p = 0,0150$).

Quanto ao MRC, SpO₂, uso de ODP, espirometria, manovacuometria, TC6 e bioimpedância, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No radiograma de tórax, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Na TCAR, as bronquiectasias e os sinais tomográficos de doença nas pequenas vias aéreas foram mais frequentemente encontrados nos pacientes sem RF (p = 0,0150 e 0,0043, respectivamente).

Resposta associada de fluxo e de volume foi encontrada em cinco pacientes (7,3% da amostra), de acordo com a ERS, e em 12 pacientes (17,6%), segundo os critérios da SBPT, considerando RF como a variação no VEF₁ ≥ 200 ml ou > 7% de variação final.

Tabela 5- Comparação entre os respondedores e não respondedores de volume segundo os critérios de Paré et al. (14)

Variáveis		RV ausente n= 39	RV presente n= 29	Valor p
IMC \leq 21		12/39 (30,8%)	7/29 (24,1%)	0,5467
MRC > 1		29/39 (74,3%)	22/29 (75,9%)	0,8874
SpO ₂ < 90%		11/39 (28,2%)	9/29 (31%)	0,8001
Uso de Oxigenoterapia domiciliar		16/39 (41%)	10/29 (34,5%)	0,5829
Espirometria	VEF ₁ < 30% do previsto	12/39 (30,8%)	18/29 (62%)	0,0101
	Média da CVF em % do previsto	55,5 (n = 39)	50,6 (n = 29)	0,182
	Média da CV em % do previsto	60,8 (n = 39)	57 (n = 29)	0,367
	CI < limite inferior	24/39 (61,5%)	22/29 (75,9%)	0,2118
Manovacuometria	PIM < limite inferior	25/39 (64,1%)	19/29 (65,5%)	0,9039
	PEM < limite inferior	22/39 (56,4%)	15/29 (51,7%)	0,7012
TC6*	Distância caminhada < 350 metros	11/30 (36,7%)	7/20 (35%)	0,9043
	Δ saturação \geq 4	20/30 (66,7%)	12/20 (60%)	0,6304
	Mediana do BORG pré-caminhada	0,50 (n = 27)	2,00 (n = 16)	0,2483
	Média do BORG pós-caminhada	4,5 (n=27)	4,63 (n=16)	0,869
Bioimpedância [‡]	Mediana da MM em % do previsto	91,70 (n = 39)	94,30 (n = 29)	0,5891
	Mediana da relação MM/MG	1,77 (n = 39)	1,61 (n = 28)	0,2525

Raios-X [§]	Diafragma rebaixado (Raios-X em PA)	11/33 (33,3%)	6/26 (23,1%)	0,3878
	Aumento da altura pulmonar	2/39 (5,1%)	2/29 (6,8%)	1,0000
	Diafragma sobre a face anterior ou abaixo da 7 ^a costela	18/38 (47,4%)	16/29 (5,2%)	0,5267
	Diafragma rebaixado (Raios-X em perfil)	15/31 (48,4%)	13/26 (50%)	0,9034
	Aumento do espaço retroesternal	17/31 (54,8%)	21/28 (75%)	0,1063
	Ângulo esternodiafragmático alargado	12/27 (44,4%)	12/23 (52,2%)	0,5856
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) [§]	Enfisema centrolobular	16/39 (41%)	14/28 (50%)	0,4662
	Enfisema panlobular	4/38 (10,5%)	1/28 (3,6%)	0,3855
	Enfisema paraseptal	9/38 (23,7%)	11/29 (37,9%)	0,2067
	Presença de bronquiectasias	31/39 (79,5%)	18/29 (62,1%)	0,1134
	Aprisionamento aéreo	18/34 (52,9%)	13/24 (54,2%)	0,9266
	Árvore em brotamento e nódulos centrolobulares	18/39 (46,1%)	12/29 (41,4%)	0,6949
	Aprisionamento aéreo ou árvore em brotamento ou nódulos centrolobulares	32/39 (82%)	20/29 (68,9%)	0,2083
	Mediana do número de lobos com enfisema	0,00 (n = 38)	2,00 (n = 28)	0,3648
	Mediana do número de lobos com bronquiectasia	4,00 (n = 39)	2,00 (n = 29)	0,1117

RV: resposta de volume; IMC: índice de massa do corpo; MRC: escala de dispnéia do *Medical Research Council* modificada; SpO₂: saturação periférica de Oxigênio; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital lenta; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos 6 min; BORG: escala de dispnéia de Borg; MM: massa magra; MG: massa gorda. *: o TC6 só foi realizado nos pacientes com SpO₂ >90% em ar ambiente; ‡: não foi possível visualizar a massa gorda no laudo impresso da bioimpedância de um paciente; §: os resultados indicam a presença do sinal dentro do grupo analisado. O n varia porque em alguns exames radiológicos a técnica para avaliação do sinal estava inadequada. Na TCAR os cortes expiratórios não foram realizados em todos os pacientes.

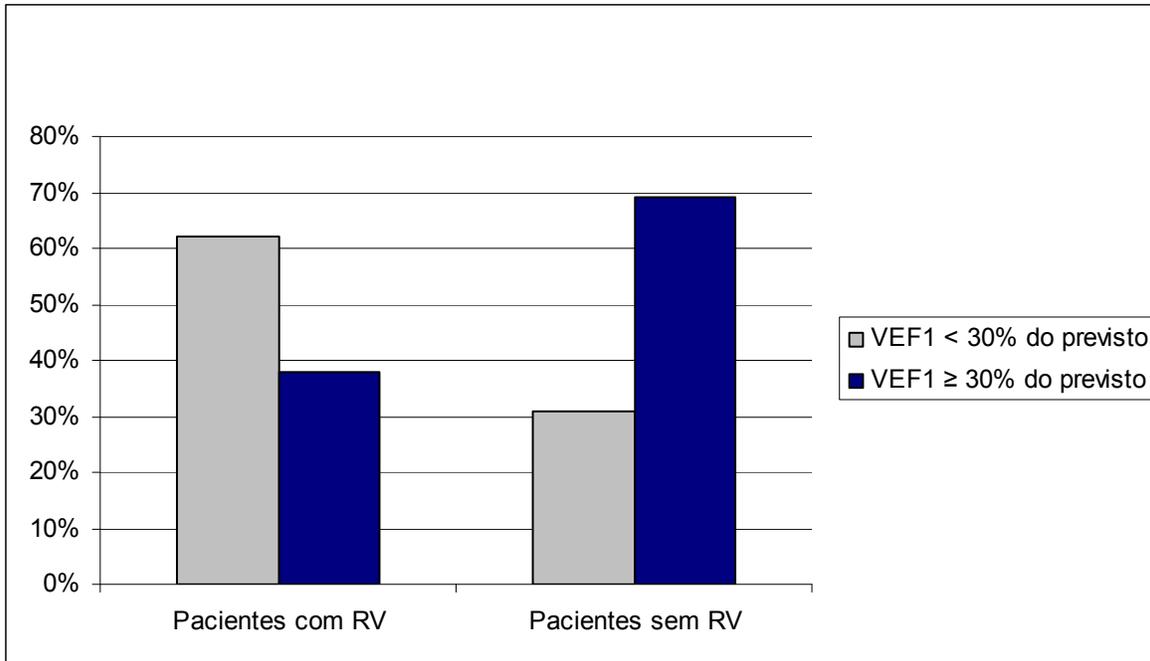


Figura 3- Associação entre a resposta de volume (RV) e o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) em % do previsto, de acordo com os critérios de Paré et al. (14) (p = 0,0101).

Comparamos os pacientes com distância caminhada < 350 metros e distância ≥ 350 metros no TC6, com a finalidade de identificar variáveis que poderiam estar relacionadas com a limitação do exercício (**tabela 7**). Dos 50 pacientes que realizaram o TC6, os 32 com distância caminhada ≥ 350 metros apresentaram relação MM/MG significativamente maior que os 18 com distância caminhada < 350 metros, com medianas de 2,12 versus 1,39 (p = 0,0076) – **figura 4**.

Nas outras variáveis testadas (IMC, CI, PIM, PEM, Δ de SpO₂, escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada, MM em % do previsto, critérios de hiperinsuflação no radiograma de tórax e aprisionamento aéreo na TCAR), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 6- Comparação entre os respondedores e não respondedores de fluxo segundo os critérios da SBPT (RF = variação no VEF₁ ≥ 200 ml ou > 7%) (7)

Variáveis		RF ausente n= 34	RF presente n= 34	Valor p
IMC ≤ 21		14/34 (41,2%)	5/34 (14,7%)	0,0150
MRC > 1		24/34 (70,6%)	27/34 (79,4%)	0,4008
SpO ₂ < 90%		12/34 (35,3%)	8/34 (23,5%)	0,2871
Uso de Oxigenoterapia domiciliar		12/34 (35,3%)	14/34 (41,2%)	0,6177
Espirometria	VEF ₁ < 30% do previsto	13/34 (38,2%)	17/34 (50%)	0,3286
	Média da CVF em % do previsto	52,1 (n = 34)	54,7 (n = 34)	0,491
	Média da CV em % do previsto	56,8 (n = 34)	61,6 (n = 34)	0,260
	CI < limite inferior	24/34 (70,6%)	22/34 (64,7%)	0,6042
Manovacuometria	PIM < limite inferior	22/34 (64,7%)	22/34 (64,7%)	1,0000
	PEM < limite inferior	17/34 (50%)	20/34 (58,8%)	0,4651
TC6*	Distância caminhada < 350 metros	9/24 (37,5%)	9/26 (34,6%)	0,8319
	Δ saturação ≥ 4	15/24 (62,5%)	17/26 (65,4%)	0,8319
	Mediana do BORG pré-caminhada	0,50 (n = 21)	1,00 (n=22)	0,6070
	Média do BORG pós-caminhada	4,93 (n=21)	4,18 (n=22)	0,304
Bioimpedância [†]	Mediana da MM em % do previsto	91,80 (n= 34)	94,75 (n= 34)	0,3579
	Mediana da relação MM/MG	1,72 (n= 33)	1,61 (n= 34)	0,4078

Raios-X [§]	Diafragma rebaixado (Raios-X em PA)	9/28 (32,1%)	8/31 (25,8%)	0,5915
	Aumento da altura pulmonar	2/34 (5,9%)	2/34 (5,9%)	1,0000
	Diafragma sobre a face anterior ou abaixo da 7ª costela	19/34 (55,9%)	15/33 (45,4%)	0,3934
	Diafragma rebaixado (Raios-X em perfil)	14/28 (50%)	14/29 (51,7%)	0,8964
	Aumento do espaço retroesternal	16/30 (53,3%)	22/29 (75,9%)	0,0708
	Ângulo esternodiafragmático alargado	11/24 (45,8%)	13/26 (50%)	0,7683
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) [§]	Enfisema centrolobular	12/34 (35,3%)	18/33 (54,5%)	0,1131
	Enfisema panlobular	4/33 (12,1%)	1/33 (3%)	0,3553
	Enfisema paraseptal	7/33 (21,2%)	13/34 (38,2%)	0,1279
	Presença de bronquiectasias	29/34 (85,3%)	20/34 (58,8%)	0,0150
	Aprisionamento aéreo	19/29 (65,5%)	12/29 (41,4%)	0,0654
	Árvore em brotamento e nódulos centrolobulares	16/34 (47,1%)	14/34 (41,2%)	0,6252
	Aprisionamento aéreo ou árvore em brotamento ou nódulos centrolobulares	31/34 (91,2%)	21/34 (61,8%)	0,0043
	Mediana do número de lobos com enfisema	0,00 (n = 33)	4,00 (n = 33)	0,0976
	Mediana do número de lobos com bronquiectasia	4,00 (n = 34)	1,50 (n = 34)	0,0533

RF: resposta de fluxo; IMC: índice de massa do corpo; MRC: escala de dispnéia do *Medical Research Council* modificada; SpO₂: saturação periférica de Oxigênio; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital lenta; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos 6 min; BORG: escala de dispnéia de Borg; MM: massa magra; MG: massa gorda. *: o TC6 só foi realizado nos pacientes com SpO₂ >90% em ar ambiente; ‡: não foi possível visualizar a massa gorda no laudo impresso da bioimpedância de um paciente; §: os resultados indicam a presença do sinal dentro do grupo analisado. O n varia porque em alguns exames radiológicos a técnica para avaliação do sinal estava inadequada. Na TCAR os cortes expiratórios não foram realizados em todos os pacientes.

Tabela 7- Comparação entre os pacientes com distância < 350 e ≥ 350m no TC6

Variáveis		Distância ≥ 350m n= 32	Distância < 350m n= 18	Valor p
IMC ≤ 21		7/32 (21,9%)	7/18 (38,9%)	0,1984
Espirometria	CI < limite inferior	20/32 (62,5%)	13/18 (72,2%)	0,4861
Manovacuometria	PIM < limite inferior	16/32 (50%)	13/18 (72,2%)	0,1265
	PEM < limite inferior	14/32 (43,7%)	12/18 (66,7%)	0,1195
TC6*	Δ saturação ≥ 4	18/32 (56,2%)	14/18 (77,8%)	0,1279
	Mediana do BORG pré-caminhada	0,25 (n = 30)	2,00 (n = 13)	0,0509
	Média do BORG pós-caminhada	4,00 (n = 30)	5,00 (n = 13)	0,3424
Bioimpedância	Mediana da MM em % do previsto	92,05 (n = 32)	85,6 (n = 18)	0,1751
	Mediana da relação MM/MG	2,12 (n = 32)	1,39 (n = 18)	0,0076
Raios-X	≥ 3 critérios hiperinsuflação no radiograma	13/32 (40,6%)	8/18 (44,4%)	0,7928
TCAR [‡]	Aprisionamento aéreo	15/27 (55,6%)	8/17 (47,1%)	0,5827

IMC: índice de massa do corpo; CI: capacidade inspiratória; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada dos 6 min; BORG: escala de dispnéia de Borg; MM: massa magra; MG: massa gorda; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.

*: o TC6 só foi realizado nos pacientes com SpO₂ > 90% em ar ambiente

‡: Os cortes expiratórios não foram realizados em todos os pacientes.

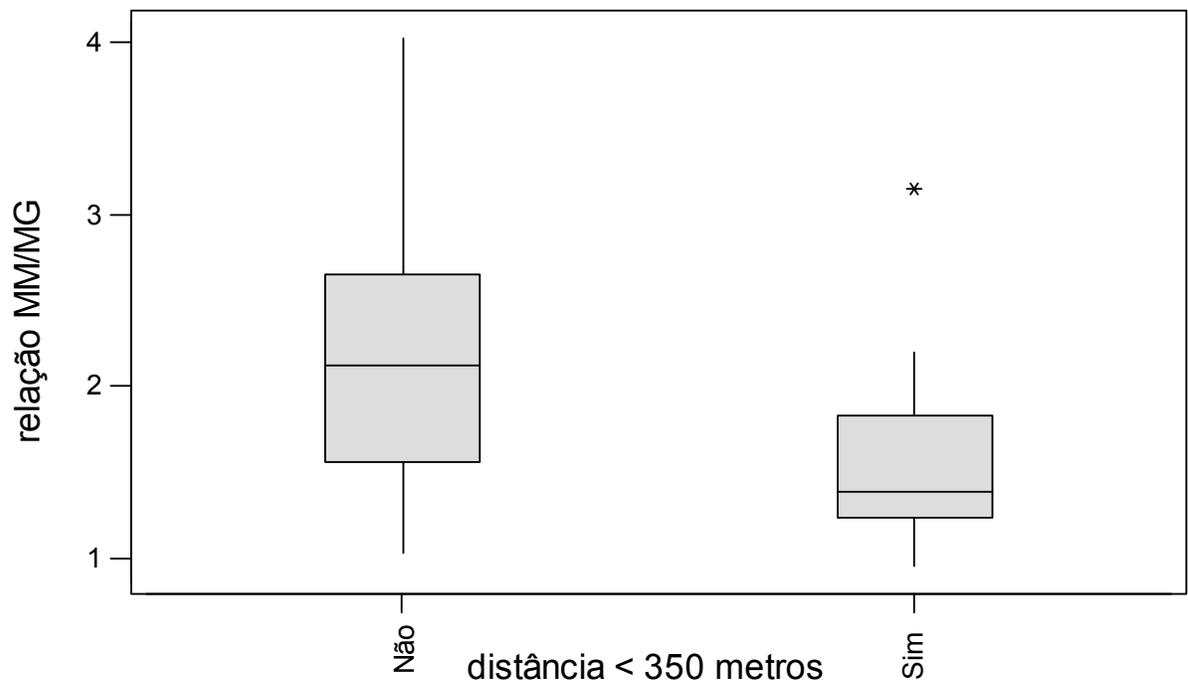


Figura 4- *Boxplots* da relação massa magra/massa gorda (MM/MG) por distância no teste de caminhada dos seis minutos (* $p = 0,0076$)

5- DISCUSSÃO



A espirometria é um dos exames subsidiários mais acessíveis na prática da Pneumologia. Naturalmente, os ambulatórios de um serviço terciário de referência, numa região metropolitana populosa, acabam concentrando os casos com doenças mais graves. A predominância de defeitos obstrutivos é marcante e, dentre eles, a obstrução moderada a grave, pouco responsiva a BD e frequentemente acompanhada por redução da CVF, mesmo após o uso de broncodilatadores, é bastante comum.

Dentre os pacientes com este tipo de alteração espirométrica há fumantes e não fumantes, fato que já desperta curiosidade e levanta algumas questões: São estes dois grupos comparáveis? Quais achados são comuns aos dois grupos e quais os diferenciam?

Na verdade, fumantes e não fumantes procuram atenção médica especializada por apresentarem sintomas respiratórios crônicos (tosse, catarro e dispnéia). A investigação subsequente direciona o diagnóstico etiológico, até onde ele é possível. Mesmo os pacientes com fibrose cística, podem ser portadores de uma forma limitada da doença, na maioria dos casos sem comprometimento do trato gastrointestinal (71), e cujo diagnóstico frequentemente acontece na idade adulta. Isto os insere neste grupo de sintomáticos respiratórios crônicos.

Incluímos no nosso estudo pacientes com doença obstrutiva, definida pela relação VEF_1/CVF pré-BD $< 70\%$, e VEF_1 pré-BD $< 50\%$ do previsto, com o objetivo de avaliar pacientes graves, que frequentemente evoluem com insuficiência respiratória crônica. Estávamos cientes de que outros valores de corte no VEF_1 poderiam ter sido aplicados como, por exemplo, o VEF_1 pós-BD $< 50\%$, limite atualmente proposto pelo GOLD para classificar o paciente com DPOC como portador do estágio III (grave). No entanto, optamos pelo VEF_1 pré-BD porque pretendíamos estudar a resposta aos BD, e sabíamos que qualquer valor que fosse empregado seria arbitrário. Existem precedentes na literatura para esta escolha, fornecidos por um consenso europeu que definiu o paciente com DPOC como grave quando portador de VEF_1 pré-BD $< 50\%$ do previsto (24) e por estudos relevantes mais recentes que também empregaram esta classificação (34;38;70).

De qualquer forma, foi verificado posteriormente nos resultados, que todos os pacientes com diagnóstico clínico de DPOC apresentavam relação VEF_1/CVF pós-BD $< 70\%$ e VEF_1 pós-BD $< 80\%$, o que está de acordo com os pré-requisitos atuais do GOLD (2) para o diagnóstico desta doença.

A normalização da espirometria após a inalação de BD foi um critério de exclusão e, portanto, pacientes obviamente asmáticos não foram incluídos. Sabia-se de antemão que as duas doenças que comporiam a casuística seriam a DPOC e as formas graves de bronquiectasias, que apresentam várias características em comum, tais como obstrução que não é totalmente reversível com os BD, perda progressiva da função pulmonar (traduzida pela queda do VEF_1), e a incapacidade física e social que se instalam ao longo do tempo. São claras as semelhanças clínicas entre idosos portadores de DPOC e indivíduos mais jovens com bronquiectasias extensas, no momento em que ambos evoluem para insuficiência respiratória crônica, necessidade do uso de ODP, e similares manifestações sistêmicas da obstrução grave, como o baixo IMC, a perda de MM, a dispnéia e a limitação da capacidade de exercício.

A repercussão da perda de função pulmonar na vida de qualquer indivíduo, independentemente da doença de base ou do antecedente de tabagismo, é inquestionável (72). A redução do VEF_1 (nosso principal critério de inclusão), está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular, da mortalidade por doenças respiratórias, por neoplasias malignas e também por todas as causas, mesmo após ajuste para variáveis que podem interferir nos resultados, como o tabagismo e a idade (73).

Em nossa casuística, foi considerado tabagista o paciente que tivesse fumado mais de 10 anos/maço, por se tratar de um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de DPOC. Em uma pesquisa populacional (70), 11027 indivíduos responderam a um questionário e realizaram espirometria para o diagnóstico precoce de obstrução ao fluxo aéreo. Obstrução leve ($VEF_1 \geq 70\%$ do previsto), moderada (VEF_1 entre 50 e 69% do previsto) e grave ($VEF_1 < 50\%$ do previsto) foi detectada em 11,2%, 12,4%, e 7%, respectivamente, do subgrupo de 4055 participantes com mais de 39 anos e antecedente de tabagismo igual ou superior a 10 anos/maço.

A população do nosso estudo foi constituída de doentes graves, independentemente do tabagismo. Comparando os fumantes (bronquite crônica causada pelo tabagismo) com os não fumantes (bronquite crônica causada pelas outras causas de bronquiectasia), quando nivelamos os pacientes pelo grau de prejuízo da função pulmonar, avaliado pelo VEF₁, houve poucas diferenças entre os grupos. Embora os exames radiológicos fossem distintos na maioria das variáveis estudadas, ocorreu sobreposição em todos os parâmetros clínicos e funcionais, exceto pela capacidade vital (lenta e forçada), significativamente menor nos não fumantes. E quando os efeitos sistêmicos foram avaliados por meio do IMC, da relação MM/MG, da manovacuometria e do TC6, a etiologia da obstrução também não interferiu nos resultados.

A diminuição da CVF em pacientes com bronquiectasias pode ser causada tanto por perda real de volume pulmonar, secundária a atelectasias e destruição pulmonar (distúrbio ventilatório misto), quanto por aprisionamento aéreo (distúrbio ventilatório obstrutivo com CVF reduzida). No nosso estudo não dispúnhamos de pletismografia para a medição do VR e da CPT, mas foi constatado que o aumento do espaço retroesternal, o sinal de hiperinsuflação mais frequentemente encontrado nos radiogramas dos não fumantes, esteve presente em 58% deles, o que favorece o diagnóstico de distúrbio obstrutivo com CVF reduzida em mais da metade destes pacientes.

Um estudo multicêntrico, ocorrido durante a década de 90 do século passado (47), que avaliou a ação da dornase-alfa nas bronquiectasias, conseguiu reunir 261 pacientes bronquiectásicos. Foi visto nos testes de função pulmonar que 26% eram portadores de distúrbio obstrutivos, 9% tinham apenas CVF reduzida, sem indicação de obstrução, e 66% apresentavam distúrbios obstrutivos com CVF concomitantemente reduzida.

No nosso estudo, o diafragma rebaixado na incidência em perfil foi mais frequentemente encontrado nos fumantes ($p = 0,047$), o que possivelmente se justifica pela presença constante de enfisema neste subgrupo (enfisema centrolobular presente em 78,1% dos fumantes; algum tipo de enfisema em 90% dos 30 fumantes com diagnóstico clínico de DPOC).

Dentre os fumantes, o sinal radiológico de hiperinsuflação mais frequentemente encontrado foi o aumento do espaço retroesternal (em 71,4% da amostra), enquanto o rebaixamento do diafragma na incidência PA só foi identificado em 24,1% dos fumantes, resultados que não estão em concordância com a literatura.

O diafragma rebaixado nas incidências PA e lateral é considerado o sinal radiológico mais confiável no diagnóstico de enfisema. Ele pode ser visto em 94%, 76% e 21% dos pacientes com enfisema grave, moderado e leve, respectivamente, enquanto o aumento do espaço retroesternal é considerado um indicador menos sensível de hiperinsuflação (56).

Reich et al. (74) estudaram as correlações estatísticas entre os testes de função pulmonar e onze medidas no radiograma de tórax nas incidências PA e perfil de 104 homens; 65% deles com diagnóstico de DPOC, 29% sem doença pulmonar. Neste estudo, o aumento da altura pulmonar (\geq a 29,9 cm) identificou 69,8% dos pacientes com função pulmonar alterada e 79,7% daqueles com obstrução grave, com 5% de falso-positivos. Ao contrário do que se esperava, esse sinal só foi encontrado em dois fumantes no nosso estudo.

A partir da análise do grupo de pacientes com DPOC e/ou bronquiectasias aqui estudados, constatou-se a grande freqüência com que o acometimento brônquico e bronquiolar estão presentes ao mesmo tempo nas tomografias destes indivíduos, independentemente da etiologia envolvida.

Os sinais de bronquiolite (árvore em brotamento, nódulos centrolobulares ou aprisionamento aéreo), foram significativamente mais pronunciados nos não fumantes ($p = 0,0004$). Pelo menos um destes três sinais foi visualizado em 94,3 % do grupo, demonstrando o claro acometimento das vias aéreas com menos de 2 mm de diâmetro que acompanha as bronquiectasias. Contudo, estes sinais foram expressivos também nos fumantes, e encontrados em 57,6 % da amostra.

Hansell et al. (61) realizaram um estudo com TCAR expiratória em 70 pacientes com bronquiectasias para detecção de áreas de hipotenuação no parênquima.

Neste trabalho, os autores não só confirmaram a maior sensibilidade da TCAR expiratória sobre a inspiratória para observação de áreas hipoatenuantes, como detectaram áreas de hipoatenuação em 59% dos lobos pulmonares com bronquiectasias extensas. Em 17% dos lobos pulmonares observados sem bronquiectasias também foram evidenciadas áreas de aprisionamento de ar. Os autores sugerem que tais áreas de bronquiolite sejam as lesões iniciais do acometimento das vias aéreas. Em 55 pacientes que se submeteram também a testes de função pulmonar, a extensão das áreas de hipoatenuação correlacionou-se inversamente com as medidas de obstrução ao fluxo aéreo (o VEF₁ e a relação VEF₁/CVF), e positivamente com o volume residual.

Trabalho de Roberts et al. (75), publicado em 2.000, avaliou a presença de obstrução ao fluxo aéreo em 100 pacientes com bronquiectasias e correlacionou os achados da espirometria com os dados fornecidos pela análise das tomografias computadorizadas de alta resolução do tórax. A presença e a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo correlacionaram-se à intensidade das áreas hipoatenuantes detectadas 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 CPT foi de $99,7 \pm 15,4$ %, o VEF₁ foi de $73 \pm 25,2$ %; a CVF teve mediana de 87% (22-127), a relação VEF₁/CVF teve mediana de 88% (35-132), e o 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 et al. (76), em 2.002, ao compararem dois estudos tomográficos realizados em pacientes portadores de bronquiectasias com intervalo mínimo de seis 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 bronquiectasias 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 2 mm de diâmetro (77). No entanto, estudo mais recente do mesmo grupo (78) 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 et al. (79) 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.

Nos pacientes com diagnóstico clínico de DPOC ($n = 37$), foram visualizadas bronquiectasias nas tomografias de 18 pacientes (48,6%), achado que está em concordância com a literatura, levando-se em conta a gravidade dos pacientes (23;80;81).

O'Brien et al. (80) descreveram detalhadamente uma população de 110 pacientes que se apresentaram ao serviço de cuidado primário com o diagnóstico de exacerbação aguda da DPOC. Após dois meses, quando clinicamente estáveis, os pacientes foram investigados com testes de função pulmonar e TCAR do tórax. Todos tinham a relação VEF_1/CV reduzida, e vários graus de obstrução de acordo com o VEF_1 em porcentagem do previsto. As bronquiectasias foram identificadas na TCAR em 29% dos 110 pacientes, e em 52% do subgrupo de 21 pacientes com $VEF_1 <$ que 40% do previsto.

Outros autores encontraram bronquiectasias significativas em 50% de uma amostra de 54 pacientes com DPOC grave (média do VEF_1 de 38,1% do previsto). O objetivo deste estudo foi correlacionar as bronquiectasias vistas na TCAR de pacientes com

DPOC, com vários parâmetros clínicos, incluindo índices de frequência e gravidade das exacerbações ao longo de dois anos, marcadores inflamatórios nas vias aéreas, e a presença de colonização nas vias aéreas inferiores. Os pacientes com bronquiectasias tiveram níveis mais altos de citocinas inflamatórias no escarro. A presença de bronquiectasias nos lobos inferiores associou-se à colonização crônica das vias aéreas, ao aumento dos marcadores inflamatórios nas vias aéreas, e ao maior tempo para o restabelecimento das exacerbações. Tais resultados sugerem que a TCAR pode ser útil na identificação de subgrupos particulares de pacientes com DPOC grave, que estão propensos a exacerbações mais graves e à maior morbidade associada a elas (81).

Bronquiectasias em quatro ou mais segmentos pulmonares, associadas com quadro clínico de tosse produtiva, foram encontradas em 27% de uma população de 74 portadores de deficiência de alfa-1 antitripsina, com idade média de $50,6 \pm 9,2$ anos e VEF_1 $57,9 \pm 34,1$ % do previsto. Quatro pacientes eram fumantes e 54 ex-fumantes, com uma exposição média de 16,9 anos/maço. Enfisema panlobular e centrolobular foram vistos em pelo menos 55 e 20 lobos, respectivamente (82).

Embora o nosso achado de bronquiectasias na DPOC grave tenha tido frequência semelhante à encontrada na literatura, não nos foi possível caracterizar clinicamente este subgrupo, especialmente no que diz respeito à frequência das exacerbações ou colonização brônquica, dados não coletados.

Portanto, fumantes e não fumantes neste estudo mostraram muitas características em comum e alguns achados que os diferenciam. A presença simultânea de enfisema parece ser a marca registrada do fumante e sinais tomográficos muito exuberantes de doença de pequenas vias aéreas caracterizam os bronquiectásicos. Fumar causa doença de brônquios, bronquíolos e alvéolos. As etiologias conhecidas de bronquiectasia produzem bronquites e bronquiolites e, dentre as bronquiolites associadas a bronquiectasias, certamente aquela da fibrose cística é a mais grave. Pode, portanto, ser difícil discriminar pacientes com DPOC de pacientes bronquiectásicos. Há não fumantes com DPOC e, nesta avaliação, foram detectadas bronquiectasias em quase 50% dos pacientes fumantes.

A abordagem conjunta de doenças de via aérea de várias etiologias mostrou-se corroborada por vários dos achados deste estudo. O grande elemento diferenciador entre fumantes e não fumantes parece ser o enfisema e talvez, a grande crítica a ser feita a este estudo seja a mistura de pacientes com e sem enfisema, mal de que padecem todos os grandes estudos atuais feitos em pacientes com DPOC (83;84)

Fujimoto et al. (85) classificaram 172 pacientes com DPOC estável em três tipos de fenótipos: fenótipo A (39 pacientes, enfisema ausente ou mínimo, com ou sem espessamento de parede brônquica); fenótipo E (89 pacientes, presença de enfisema, sem espessamento de parede brônquica); e fenótipo M (44 pacientes, presença de enfisema, com espessamento de parede brônquica). O fenótipo A mostrou maior prevalência de indivíduos que nunca fumaram (sete pacientes, três deles com antecedente de tabagismo passivo e três com passado de exposição à poeira ocupacional), IMC significativamente maior, menos hiperinsuflação, e maior grau de reversibilidade aos BD, quando comparado ao fenótipo E. No fenótipo M foi encontrada maior prevalência de pacientes com queixa de grande quantidade de expectoração, maiores taxas de exacerbação e internações, e maior grau de reversibilidade aos BD, quando comparado ao fenótipo E. Tais fenótipos parecem ser o resultado da susceptibilidade individual para o desenvolvimento de enfisema ou de alterações estruturais nas vias aéreas e/ou a consequência das diferenças nas partículas ou gases tóxicos aos quais os indivíduos foram expostos.

Não se sabe muito bem qual é a importância relativa da predisposição genética e da intensidade do tabagismo na patogênese dos componentes de doença de vias aéreas e de enfisema na DPOC. Patel et al. (86) avaliaram esta questão em um trabalho no qual 519 casos-índice ($VEF_1 < 60\%$ do previsto, idades entre 45 e 65 anos, tabagismo > 5 anos/maço) e 640 familiares (irmãos e irmãs, fumantes ou ex-fumantes) realizaram TCAR do tórax e espirometria. O achado de enfisema correlacionou-se inversamente com o VEF_1 , mas não houve relação entre a carga tabágica e a intensidade do enfisema. Em 482 indivíduos sem enfisema, o VEF_1 correlacionou-se inversamente com os anos/maço fumados. O achado de enfisema foi significativamente mais prevalente nos familiares dos casos-índice com enfisema (41,7%) do que sem enfisema (23,6%). Estes dados sugerem que o enfisema e a doença de vias aéreas na DPOC constituem fenótipos

distintos, que não apresentam o mesmo tipo de relação com o tabagismo, e que mostram agregação independente com os familiares.

Um dos principais objetivos do nosso trabalho foi comparar a resposta ao BD nas doenças obstrutivas graves, independentemente da etiologia causadora da obstrução. Para isso, diferentemente de grande parte do descrito na literatura (5;11;87), aqui foi utilizado um beta-2 agonista de ação prolongada, o formoterol.

A escolha do formoterol baseou-se no seu início de ação tão rápido quanto o do salbutamol, à sua capacidade de causar broncodilatação em pacientes com DPOC não “responsivos” ao salbutamol nos testes de função pulmonar (9;88;89), e pela praticidade do uso de dispositivos descartáveis para a inalação das cápsulas.

Alguns estudos já demonstraram a utilidade do formoterol como medicação de “resgate” nas crises de broncoespasmo. Um estudo duplo-cego que testou se o formoterol poderia ser utilizado como tal, comparou o tempo do início da broncodilatação entre o formoterol 12 µg, formoterol 24 µg, salbutamol 400 µg, salbutamol 800 µg e placebo, em 16 pacientes com DPOC, em cinco dias distintos. Após cada medicação, o VEF₁ foi medido em 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 40, 50 e 60 minutos, sendo considerados como critérios de resposta o aumento no VEF₁ ≥ 15% ou ≥ 200 ml. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no tempo do início de ação dos quatro tratamentos, nos dois critérios utilizados. Quando o formoterol foi utilizado na dose de 12 µg, a mesma utilizada no nosso estudo, houve um aumento no VEF₁ ≥ 15% em 15,2 min e ≥ 200 ml em 12,7 min (89).

Outro trabalho comparou o início e a duração da ação de 12 µg de formoterol e 50 µg de salmeterol na função pulmonar de 22 pacientes com DPOC, com estágios de leve a grave, e obstrução parcialmente reversível, caracterizada por uma variação ≥ a 10% ou 160 ml após a inalação de 200 µg de salbutamol. Após a inalação de 12 µg de formoterol, houve um aumento médio de 200 ml no VEF₁ em 10 minutos, e de 250 ml em 20 minutos. Quatorze dos 22 pacientes exibiram um aumento no VEF₁, 20 min após a inalação do formoterol, de pelo menos 15% (88).

Um estudo brasileiro randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, avaliou 40 portadores de DPOC, em estágios II, III ou IV, com resposta negativa ao salbutamol (definida como uma variação menor que 200 ml ou 7% do previsto). O aumento do VEF₁ após 30 minutos da inalação do formoterol foi de 12,4%, em comparação a 0,1% no grupo placebo. A variação da CVF após o formoterol foi de 12,8%, e da CI de 7,4%, em comparação ao placebo, que foi de 5,1 e -2,75%, respectivamente. A conclusão dos autores foi de que pode haver uma resposta positiva ao formoterol na espirometria, mesmo nos pacientes que não respondem ao BD de curta ação (9).

Fizemos as hipóteses de que os pacientes portadores de DPOC e/ou bronquiectasias que apresentassem distúrbio ventilatório obstrutivo acentuado teriam um padrão de resposta ao BD distinto do observado em doentes obstrutivos menos graves (5;17;87), e maior repercussão sistêmica. Para testá-las, analisamos as espirometrias antes e após o BD destes doentes, com o propósito de identificar o padrão de resposta (de fluxo ou de volume), e compará-lo com outras variáveis envolvidas na caracterização da gravidade, tais como o grau de dispnéia, o IMC, a porcentagem de MM do corpo, a capacidade de exercício, o tipo e a extensão das anormalidades radiológicas, dentre outras (33;34;38;68;90).

Ao comparar os diferentes critérios de resposta ao broncodilatador (SBPT, ATS/ERS e Paré et al.) na população de 68 doentes aqui avaliada, os critérios de Paré et al. foram capazes de detectar um maior número de respondedores de volume (29 pacientes) do que as definições da ATS/ERS e da SBPT, que diagnosticaram 20 e 16 respondedores, respectivamente.

O que distingue os critérios propostos por Paré et al. dos demais é o fato de que eles não fazem referência a valores absolutos. Para que o indivíduo seja classificado como respondedor de fluxo ou de volume é necessário apenas que ocorra variação $\geq 12\%$ após o BD na CVF ou no VEF₁.

Para pacientes como os do nosso estudo, com volumes basais tão baixos (CVF média de $1,82 \pm 0,79L$), “pequenos” volumes (em litros) podem representar uma grande variação em porcentagem, sem que se alcancem os 200 ou 350 ml requeridos pela

ATS/ERS e SBPT, respectivamente. A **figura 5** e a **figura 6** mostram exemplos de pacientes da nossa amostra cujas variações na CVF não são significativas segundo os critérios tradicionais, mas que são respondedores de volume, de acordo com os critérios de Paré et al..

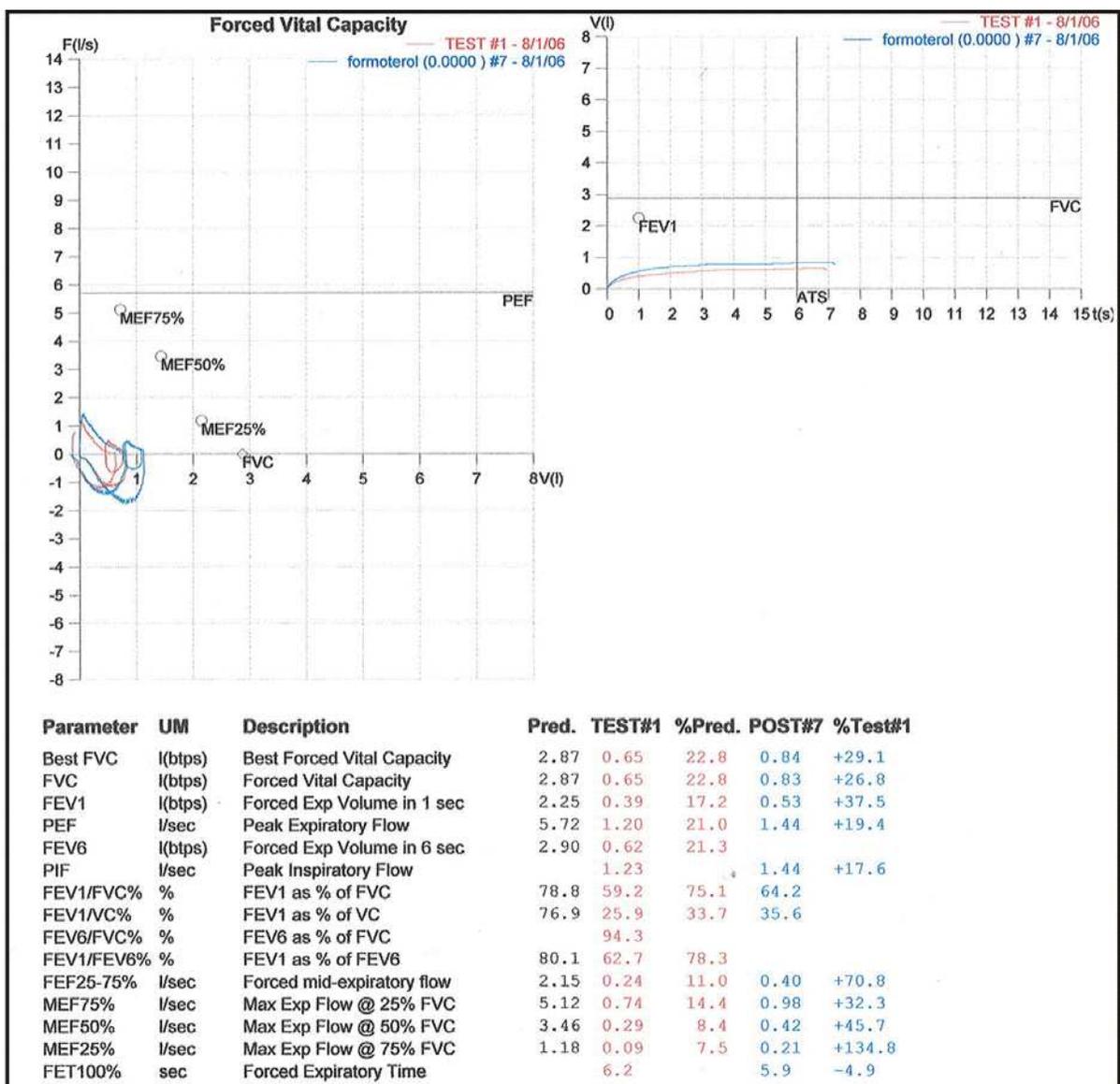


Figura 5- Espirometria de paciente de 64 anos, portadora de DPOC

Além de detectar um maior número de pacientes com RV, os critérios de Paré et al. mostraram uma associação entre a gravidade da doença obstrutiva, avaliada pelo VEF₁, e a RV. De acordo com estes critérios, foram encontrados 18 pacientes com VEF₁ < 30% do previsto no grupo com RV (n = 29), e 12 com VEF₁ < 30% do previsto no grupo de 39 pacientes sem RV (p = 0,010) – **figura 3**.

Um estudo brasileiro que avaliou a resposta ao fenoterol, estratificou 64 pacientes com DPOC em três grupos, de acordo com o VEF₁ pré-BD: ≥ 60% do previsto – 19 pacientes; entre 40 e 59% do previsto – 27 pacientes; < 40% do previsto – 18 pacientes (10). No grupo com VEF₁ < 40% do previsto, que mais se aproxima dos nossos pacientes, houve um percentual de resposta de 63,2% na CVF, e de 36,8% no VEF₁, de acordo com os critérios da SBPT. Embora a frequência de resposta de fluxo e de volume seja discordante da nossa, não se pode afirmar que as populações sejam propriamente comparáveis, devido ao tamanho e caracterização das amostras.

Um trabalho que teve por objetivo determinar se o aumento desproporcional da CVF em relação ao VEF₁ ocorre simplesmente devido ao esforço expiratório mais prolongado ou por real broncodilatação, encontrou dois grupos distintos de doentes: o primeiro, caracterizado por aumento no volume expiratório forçado no 3º segundo (VEF₃) e no volume expiratório forçado no 6º segundo (VEF₆) - 41% dos pacientes nesta população, e o segundo, sem aumento do VEF₃ e do VEF₆ (59% dos pacientes), o que atribui o aumento da CVF ao aumento da duração da expiração (16).

Parece-nos razoável supor que o aumento da CVF deva-se à soma destes dois fenômenos, que estão intimamente ligados: redução da obstrução das vias aéreas periféricas mais gravemente afetadas, que contribuem para a porção final da expiração forçada, e aumento do tempo expiratório.

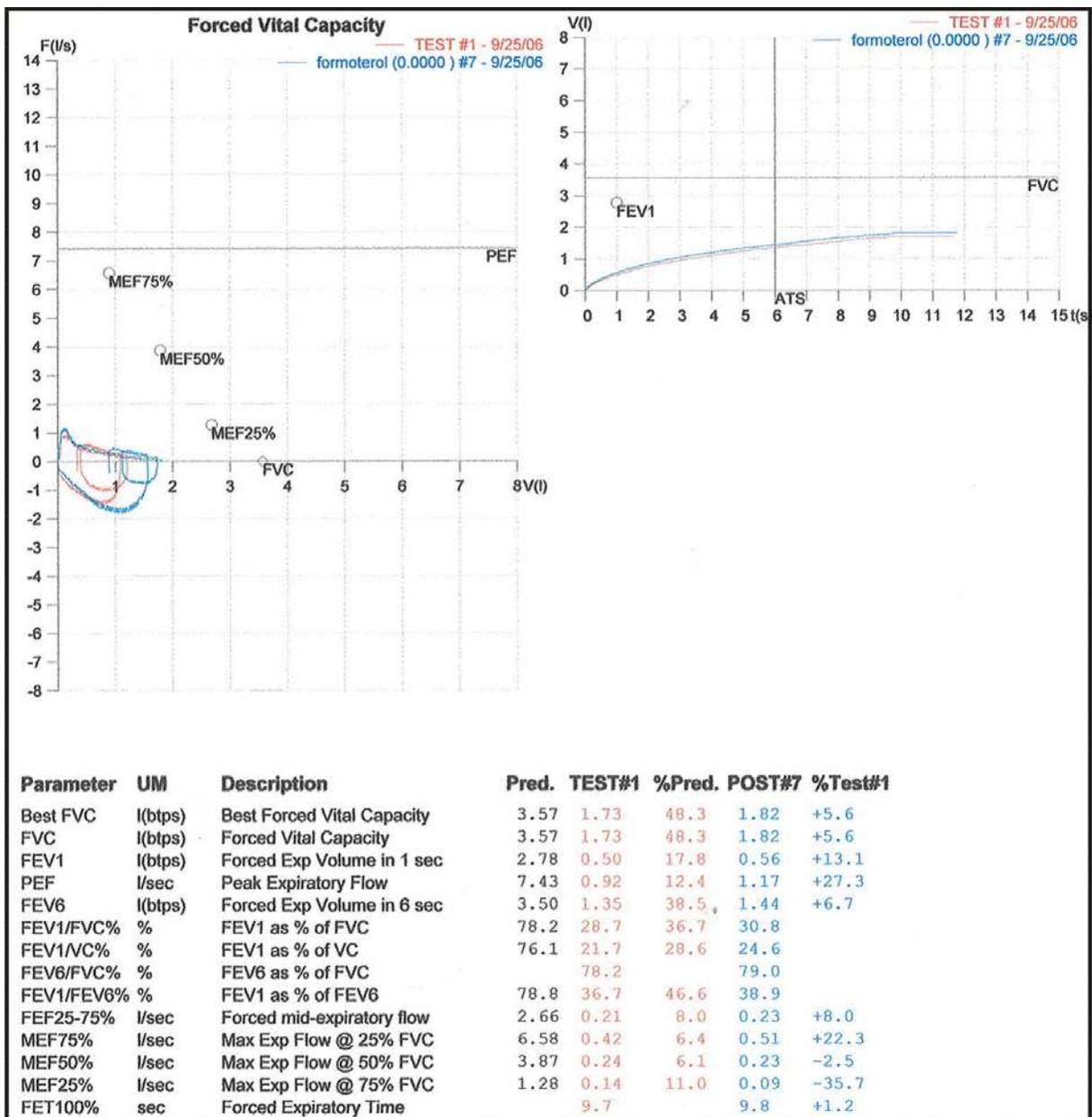


Figura 6- Espirometria de paciente de 62 anos portador de DPOC

Um estudo publicado em 2007 (87) corroborou a hipótese de que a associação entre as respostas de fluxo e volume é inversamente proporcional à gravidade da DPOC – ou seja, uma grande resposta de fluxo é acompanhada por uma pequena resposta de volume em pacientes com DPOC leve, e vice-versa em pacientes com DPOC grave. As espirometrias de 2210 portadores de DPOC estagiados pelo GOLD (442 no estágio I, 1297 no II, 426 no III e 45 no IV), provenientes do banco de dados de um grande centro diagnóstico de cuidado primário, foram analisadas. Os valores médios de ΔVEF_1 (VEF_1 pós-BD – VEF_1 pré-BD) e ΔCVF (CVF pós-BD – CVF pré-BD) foram 0,180 e 0,227L, respectivamente. Houve uma correlação claramente positiva entre o ΔVEF_1 e o ΔCVF com cada estágio: o ΔVEF_1 decaiu quando o GOLD se tornou mais grave, enquanto o ΔCVF mudou em direção oposta, especificamente de 0,169 L no GOLD I para 0,306 L no GOLD IV. Enquanto os resultados não deixam dúvida de que há uma inversão no padrão de resposta com o agravamento da doença, chama a atenção o fato de que neste estudo não foram utilizados critérios clássicos de resposta ao BD, de acordo com nenhuma sociedade. Estes achados, que mostram a correlação entre a RV e a gravidade da DPOC avaliada pelo VEF_1 , estão em concordância com os nossos, desde que os critérios de Paré et al. sejam aplicados à amostra.

Como esperado, a RF não foi expressiva na nossa amostra de pacientes com obstrução brônquica grave, sendo diagnosticados apenas oito, sete e quatro respondedores, de acordo com a SBPT (considerando a resposta de fluxo positiva como uma variação no $VEF_1 \geq 200$ ml e $> 7\%$), ATS/ERS e Paré et al., respectivamente.

Contudo, nossos achados corroboram a aceitação da resposta isolada em porcentagem no VEF_1 , pelo menos nos pacientes mais graves. Quando aceitamos a resposta isolada em porcentagem ($VEF_1 > 7\%$) para definir a resposta de fluxo pela SBPT, encontramos 34 respondedores, porque neste grupo de pacientes, uma variação de 200 ml no VEF_1 também foi difícil de ser atingida. A **figura 7** e a **figura 8** mostram exemplos de pacientes do grupo DPOC e bronquiectasias, respectivamente, que se encontram nesta situação.

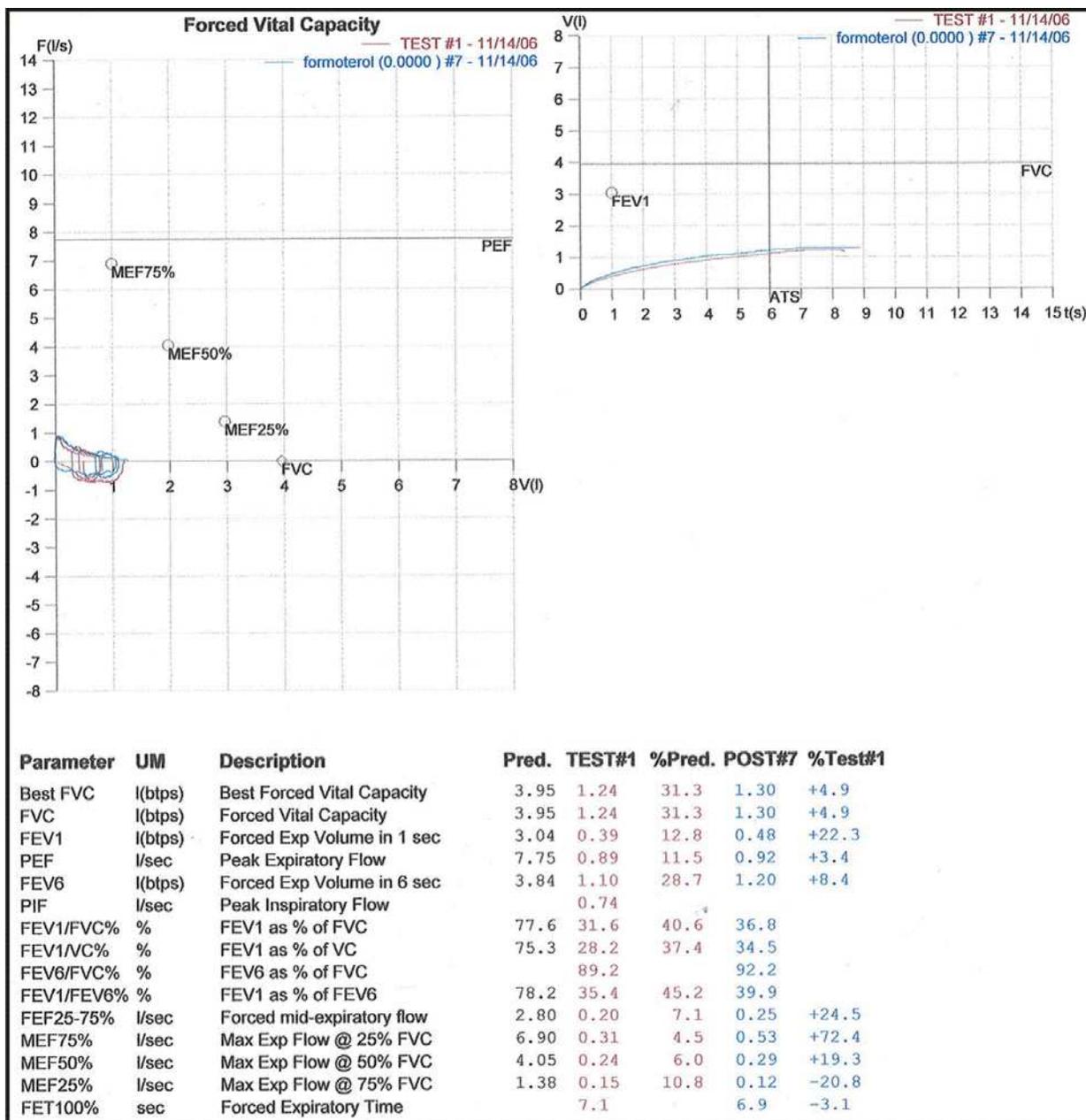


Figura 7- Espirometria de paciente de 66 anos portador de DPOC

Mas é interessante notar que não houve associação entre o VEF₁ e a resposta de fluxo pela SBPT sugerindo que, para indivíduos com VEF₁ muito baixo, talvez os critérios de Paré et al. sejam mais adequados.

Não foi demonstrada maior repercussão sistêmica nos respondedores de volume, conforme se esperava. Foi encontrado um número significativamente maior de pacientes com baixo IMC entre os pacientes sem resposta de fluxo ($p= 0,0150$), o que pode demonstrar uma menor repercussão sistêmica da doença pulmonar nos respondedores de fluxo, supostamente menos graves, de acordo com a nossa hipótese inicial. No entanto, foi encontrado também um número significativamente maior de pacientes com PIM reduzida entre os pacientes sem RV segundo a SBPT, o que contraria a nossa pressuposição.

Resposta associada de fluxo e de volume foi encontrada em cinco pacientes (7,3% da amostra), de acordo com a ERS, e em 12 pacientes (17,6%), segundo os critérios da SBPT, considerando a RF como a variação no VEF₁ ≥ 200 ml ou $> 7\%$.

Walker et al. (5) estudaram 266 pacientes com DPOC (VEF₁ $42,2 \pm 13,1\%$ do previsto) que realizaram testes de função pulmonar e tiveram suas respostas à inalação de salbutamol avaliadas. Foi considerada RV e RF uma variação > 330 ml na CVF e > 160 ml no VEF₁, respectivamente. Após o BD, 24% tiveram respostas conjuntas de fluxo e de volume, 23% resposta isolada de volume e 12%, resposta isolada de fluxo. Alguns achados apontaram para a maior gravidade dos pacientes com RV: os pacientes com RV, isolada ou não, apresentaram menores valores de CVF e CI; os pacientes com RF isolada apresentaram melhores espirometrias iniciais e maiores picos de fluxo expiratório; e aqueles que não responderam ao BD apresentaram uma CI significativamente maior e menos aprisionamento aéreo que os RV. Mais uma vez, os critérios de resposta ao BD variaram, dificultando a comparação entre os estudos.

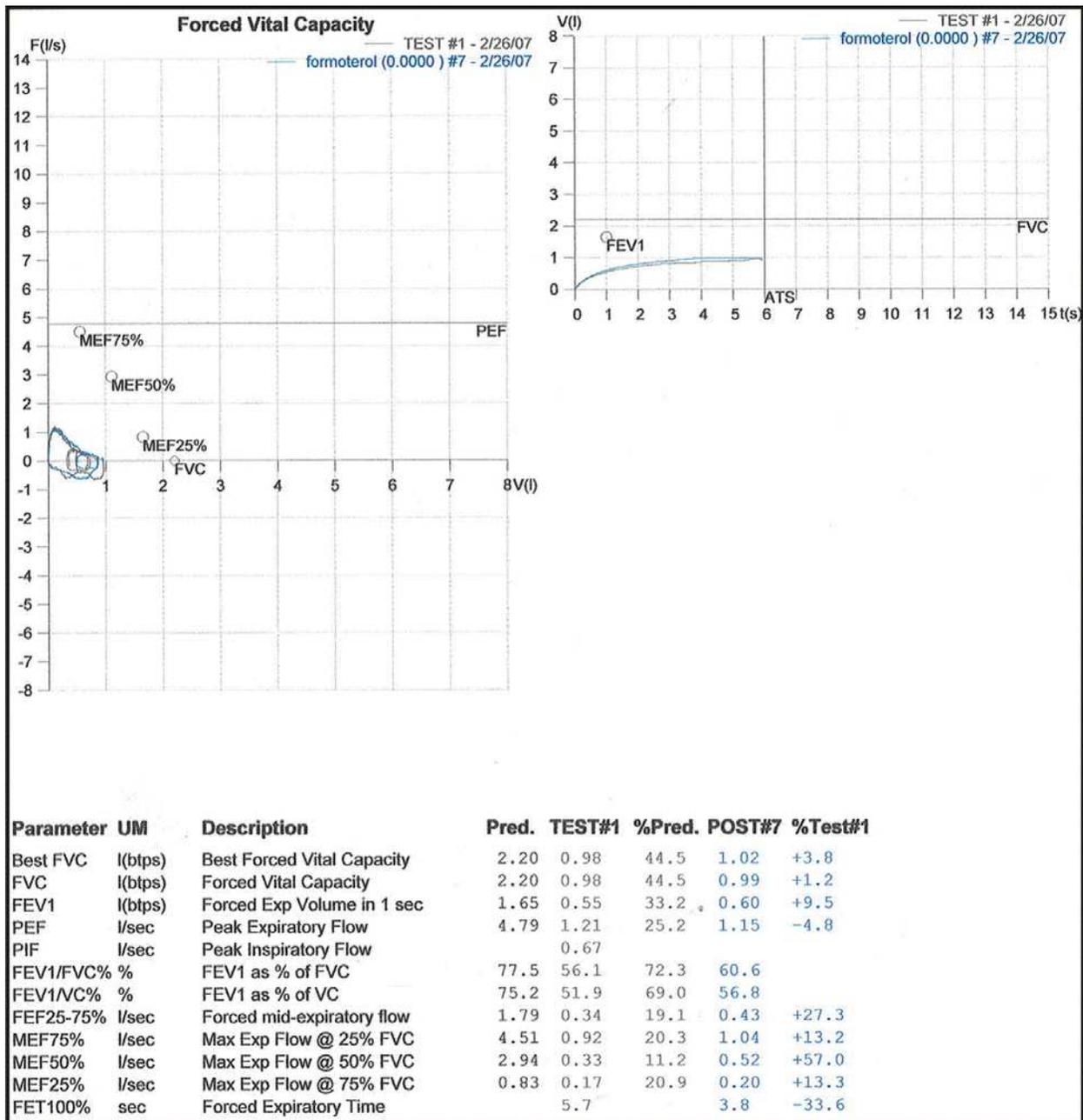


Figura 8- Espirometria de paciente de 73 anos portador de bronquiectasias

Comparamos os pacientes com maior ou menor distância caminhada no TC6, com a finalidade de identificar quais variáveis poderiam estar relacionadas com a limitação do exercício. Dos 50 pacientes que realizaram o TC6, aqueles com distância caminhada ≥ 350 metros apresentaram relação MM/MG significativamente maior do que os com distância < 350 metros ($p = 0,0076$) – **figura 4**. Nas outras variáveis testadas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**tabela 7**).

Sabe-se de relatos prévios que a perda de MM do corpo associa-se com o aumento da mortalidade em pacientes com DPOC; entretanto, seu impacto na limitação funcional ao exercício é menos conhecida.

Alguns trabalhos mostraram existir uma correlação positiva entre a MM do corpo e a distância caminhada no TC6 em pacientes com DPOC. Em um destes estudos (91), 100 pacientes com DPOC estável (igualmente classificados nos cinco estágios da doença pelo GOLD) foram avaliados por meio do IMC, do índice de MM do corpo (calculado dividindo-se a MM do corpo, que foi determinada por bioimpedância elétrica, pela altura ao quadrado), de avaliação funcional (VEF_1 , VEF_1/CVF e CI), TC6, escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada, escala de dispnéia do MRC modificada, e de um questionário de qualidade de vida. A distância caminhada em 6 minutos associou-se significativamente com o IMC e com o índice de MM do corpo. O índice de MM do corpo correlacionou-se também com a escala de dispnéia do MRC, o VEF_1 e a relação VEF_1/CVF , e com os estágios da DPOC, com os maiores valores sendo encontrados no estágio zero. Os autores sugerem que a forte associação verificada entre os estágios da doença e o índice de MM do corpo, e a ausência de relação entre os estágios e o IMC, podem ser um indício de que ocorra um aumento da MG com a progressão da doença.

Em outro trabalho (92), 54 pacientes com DPOC grave ($VEF_1 < 50\%$ do previsto), realizaram espirometria, teste de caminhada e avaliação da composição do corpo. A distância média caminhada em 12 minutos foi de 845 ± 178 metros. Uma boa correlação foi encontrada entre a distância caminhada em 12 minutos e a MM, avaliada por bioimpedância, e nenhuma associação foi verificada entre a distância caminhada e as medidas da espirometria.

Eisner et al. (35) avaliaram o impacto da composição do corpo na limitação funcional de 355 pacientes com DPOC, idade média de 58 anos, com vários graus de gravidade (30% no estágio zero, 5% no estágio I, 27% no estágio II, 21% no estágio III, e 62% no estágio IV). Assim como no nosso estudo, a maior relação massa magra/massa gorda associou-se com uma melhor distância caminhada no TC6. Nos homens e nas mulheres foi encontrado um aumento na distância caminhada de 40 e 162 metros, respectivamente, por 0,50 de incremento na relação MM/MG.

Previamente, Sternfeld et al. (93) demonstraram que a relação MM/MG, fornecida por bioimpedância elétrica, apresenta uma melhor associação com a velocidade da caminhada e a limitação funcional relatada por indivíduos com mais de 50 anos, do que a MM avaliada isoladamente, além da vantagem de não ser dependente de valores previstos.

Por outro lado, um estudo brasileiro (94) que avaliou 68 pacientes com DPOC ($64,3 \pm 9,2$ anos; VEF_1 $62,9 \pm 27,8$ % do previsto) não verificou influência da MM do corpo na distância caminhada em seis minutos. A depleção de MM do corpo, que foi definida por valores de índice de MM do corpo $< 15 \text{ Kg/m}^2$ para mulheres e $< 16 \text{ Kg/m}^2$ para homens, foi encontrada em 36 dos 68 participantes. A distância percorrida no TC6 apresentou correlação significativa com o VEF_1 .

Nossos resultados sugerem que o aumento proporcional da massa gorda, e não somente a perda de massa magra, pode ser um precursor do desenvolvimento de limitação funcional, pois a relação MM/MG, ao contrário da avaliação da massa magra em relação ao previsto, associou-se positivamente com a distância caminhada em 6 minutos.

No entanto, na análise dos resultados, não calculamos o índice de MM do corpo, cuja análise poderia, eventualmente, acrescentar informações ao estudo dos nossos pacientes, assim como em trabalhos mais recentes (33;91).

Como já foi dito, nas outras variáveis testadas (IMC, CI, PIM, PEM, Δ de SpO_2 , escala de dispnéia de Borg pré e pós-caminhada, MM em % do previsto, critérios de hiperinsuflação no radiograma e aprisionamento aéreo na TCAR), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Estes achados contrariaram nossas expectativas, pois há evidências (95;96) de que um dos fatores que explicam a limitação da capacidade de exercício na DPOC grave é a redução da capacidade inspiratória, que ocorre secundariamente à hiperinsuflação pulmonar. Tal hiperinsuflação, como se sabe, tende a se acentuar durante o exercício, levando a um estado crescente de aprisionamento aéreo (hiperinsuflação dinâmica). Este estado de hiperinsuflação dinâmica, no limite, faz com que o doente reduza o ritmo ou até interrompa o exercício, para que possa “desinflar os pulmões” e recomeçar a ventilar de maneira adequada. Desta forma, esperávamos encontrar associação da capacidade inspiratória e da escala de dispnéia de Borg com a distância caminhada. O fato de não termos encontrado tal associação ($p = 0,4861$ e $p = 0,3424$) talvez possa ser explicado por um número insuficiente de pacientes em cada grupo (32 andaram > 350 m, 18 andaram menos que 350m).

Nosso estudo apresentou limitações. Idealmente, as avaliações deveriam ter sido feitas em um período de tempo inferior a 12 meses. No entanto, os pacientes com frequência perdiam as consultas e exames habituais, provavelmente devido à condição social precária, com a necessidade de nova marcação.

Um ponto forte do nosso estudo é a confiabilidade dos testes avaliados, pelo fato de que todos, exceto o TC6, foram executados pela pesquisadora responsável. Os exames de função pulmonar dependem da compreensão e colaboração dos pacientes, do emprego de equipamentos exatos e de pessoal treinado na aplicação do teste. Frequentemente os resultados de estudos realizados com amostras maiores provêm de bancos de dados, sem que se possa assegurar a técnica correta na execução dos exames.

6- CONCLUSÕES



- Fumantes e não fumantes com o mesmo grau de prejuízo da função pulmonar apresentaram muitas similaridades e poucas diferenças.
- Bronquiectasias foram detectadas em quase 50% dos fumantes.
- Os achados de bronquiolite foram significativamente mais encontrados nos não fumantes, mas foram muito frequentes também nos fumantes.
- Os critérios de Paré et al. detectaram mais resposta de volume neste grupo de pacientes com obstrução grave.
- A resposta de volume associou-se à maior gravidade da obstrução, quando os critérios de Paré et al. foram empregados.
- O aumento proporcional da massa gorda, e não somente a perda de massa magra, associou-se à limitação funcional nestes pacientes.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- (1) Bateman ED, Bousquet J, Fitzgerald M, Haahtela T, O'Byrne P, Ohta K et al. Global strategy for asthma management and prevention 2008 (update). [acesso em 29 jan 2010] Disponível em: URL: <http://www.ginasthma.com/> . 2008.
- (2) Roinin RR, Rabe KF, Anzueto A, Bourbeau J, Calverley P, Casas A et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (updated 2008). [acesso em 29 jan 2010] Disponível em: URL:<http://goldcopd.com/> . 2008.
- (3) Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. J Pneumol. 2004;30(6):S1-S42.
- (4) O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. Eur Respir J. 2001;18(6):914-20.
- (5) Walker PP, Calverley PMA. The volumetric response to bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2008;5(3):147-52.
- (6) O'Donnell DE. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? Chest. 2006;129(3):501-3.
- (7) Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. Jornal de Pneumologia. 2002;28(3):S1-S238.
- (8) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-68.
- (9) Rubin AS, Souza FJFB, Hetzel JL, Moreira JS. Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol. 2008;34(6):373-9.
- (10) Tavares FMB, Silva LCC, Rubin AS. O volume expiratório forçado no primeiro segundo não é suficiente para avaliar resposta broncodilatadora em doença pulmonar obstrutiva crônica. J Bras Pneumol. 2005;31(5):407-14.

- (11) Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):317-20.
- (12) Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator Testing: Confidence Intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(1):153-7.
- (13) Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax.* 1987;42(7):487-90.
- (14) Paré PD, Lawson LM, Brooks LA. Patterns of response to inhaled bronchodilators in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):680-5.
- (15) Ayres SM, Griesbach SJ, Reimold F, Evans RG. Bronchial component in chronic obstructive lung disease. *Am J Med.* 1974;57(2):183-91.
- (16) Girard WM, Light RW. Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilator? *Chest.* 1983;84(1):87-9.
- (17) Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, Corsico A, Fulgoni P, van de Woestijne KP et al. Mechanisms for isolated volume response to bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol.* 2000;88(6):1989-95.
- (18) LØkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006;61(11):935-9.
- (19) Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741-50.
- (20) Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81.

- (21) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977; 1(6077):1645-8.
- (22) Rennard SI, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(9):878-83.
- (23) Wedzicha JA. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000;55(8):631-2.
- (24) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 1995;8(8):1398-420.
- (25) Boucher RC. Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(1):66-70.
- (26) Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
- (27) Randell SH, Boucher RC. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(1):20-8.
- (28) Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, de Woestijne KPV. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest*. 1992;101(3):793-9.
- (29) Agustí AG. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):367-70.
- (30) Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.

- (31) Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Woolfiff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study in London and Chicago. *Lancet*. 1966;1(7442):830-5.
- (32) Filley GF, Beckwitt HJ, Reeves JT, Mitchell RS. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med*. 1968; 44(1):26-38.
- (33) Slinde F, Grönberg A, Engström CP, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2005;99(8):1004-9.
- (34) Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(6):1856-61.
- (35) Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon PV, Katz PP et al. Body composition and functional limitation in COPD. [acesso em 29 jan 2010] Disponível em: URL: <http://respiratory-research.com/> 8:7. 2007.
- (36) Casaburi R. Skeletal muscle function in COPD. *Chest*. 2000;117(5):267S-71S.
- (37) American Thoracic Society: Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-40.
- (38) Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
- (39) Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43.
- (40) Mannino DM. Looking beyond the cigarette in COPD. *Chest*. 2008;133(2):333-4.
- (41) Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited. An analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.

- (42) Pelkonen M, Notkola I, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality. A follow-up in middle-aged rural men. *Chest*. 2006; 130(4):1129-37.
- (43) Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P et al. Prevalence of COPD in five colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9.
- (44) Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 1989;83(3):195-8.
- (45) O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134(4):815-23.
- (46) Barker AF, Bardana Jr J. Bronchiectasis : Update of an Orphan Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(4):969-78.
- (47) Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR*. 1999;173(1):53-8.
- (48) Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950; 5(3):233-47.
- (49) Whitwell F. A Study of the Pathology and Pathogenesis of Bronchiectasis. *Thorax*. 1952;7(3):213-39.
- (50) Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ. CT Patterns of Bronchiolar Disease: What is "Tree-in-bud" ? *AJR*. 1998;171(2):365-70.
- (51) Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1277-84.
- (52) 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.

- (53) Svartengren K, Philipson K, Svartengren M, Nerbrink O, Camner P. Clearance in smaller airways of inhaled 6Mm particles in subjects with immotile-cilia syndrome. *Exp Lung Res.* 1995;21(5):667-82.
- (54) Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998; 12(4):820-4.
- (55) Cherniack NS, Carton RW. Factors Associated with Respiratory Insufficiency in Bronchiectasis. *Am J Med.* 1966;41(4):562-71.
- (56) Cleverley JR, Müller NL. Advances in radiologic assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000;21(4):653-63.
- (57) Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am.* 1998;36(1):29-55.
- (58) Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR.* 1997;169(3):637-47.
- (59) Pratt PC. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am J Med.* 1987;82(5):998-1006.
- (60) Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD. Métodos de investigação radiológica. In: Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD, editors. *Diagnóstico Radiológico das Doenças do Tórax.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2003: 48-67.
- (61) Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. *Radiology.* 1994; 193(2):369-74.
- (62) Mier A, Redington A, Brophy C, Hodson M, Green M. Respiratory muscle function in cystic fibrosis. *Thorax.* 1990;45(10):750-2.
- (63) O'Neil S, Leahy F, Pasterkamp H, Tal A. The effects of chronic hyperinflation, nutritional status, and posture on respiratory muscle strength in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(6):1051-4.

- (64) Szeinberg A, England S, Mindorff C, Fraser IM, Levison H. Maximal inspiratory and expiratory pressures are reduced in hyperinflated, malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(4):766-9.
- (65) Terzano C, Ceccarelli D, Conti V, Graziani E, Rici A, Petroianni A. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. [acesso em 29 jan 2010] Disponível em: URL: <http://respiratory-research.com/> 9:8. 2008.
- (66) Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest*. 1995;107(5):1232-6.
- (67) Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.
- (68) Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007; 101(7):1390-7.
- (69) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
- (70) Zieliński J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest*. 2001;119(3):731-6.
- (71) Paschoal IA, Villalba WO, Bertuzzo CS, Cerqueira EMFP, Pereira MC. Cystic fibrosis in adults. *Lung*. 2007;185(2):81-7.
- (72) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Spirometric findings and mortality in never-smokers. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43(9):867-73.
- (73) Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjørnholt JV, Erikssen G, Thaulow E et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J*. 2005;25(4):618-25.

- (74) Reich SB, Weinschelbaum A, Yee J. Correlation of radiographic measurements and pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease. *AJR*. 1985;144(4):695-9.
- (75) 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.
- (76) Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):581-7.
- (77) Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3):1102-8.
- (78) Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(2):142-6.
- (79) Tiddens HA, Paré PD, Hogg JC, Hop WC, Lambert R, de Jongste JC. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):260-6.
- (80) O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000;55(8):635-42.
- (81) Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400-7.
- (82) Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1215-21.

- (83) Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(15):1543-54.
- (84) Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89.
- (85) Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology.* 2006;11(6):731-40.
- (86) Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agustí AGN, Calverley PMA, Donner CF et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(5): 500-5.
- (87) Schermer T, Heijdra Y, Zadel S, van den Bemt L, Boonman-de Winter L, Dekhuijzen R et al. Flow and volume responses after routine salbutamol reversibility testing in mild to very severe COPD. *Respir Med.* 2007;101(6):1355-62.
- (88) Çelik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration.* 1999;66(5):434-9.
- (89) Cazzola M, Centanni S, Regorda C, di Marco F, di Perna F, Carlucci P et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(1):41-5.
- (90) Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 1996;9(3):431-5.

- (91) Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD. Relation with variables expressing disease severity. *Chest*. 2007;132(1):164-9.
- (92) Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1991;46(10):695-9.
- (93) Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, Tager IB. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;156(2):110-21.
- (94) Pelegrino NR, Lucheta PA, Sanchez FF, Faganello MM, Ferrari R, Godoy I. Influência da massa magra corporal nas repercussões cardiopulmonares durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol*. 2009;35(1):20-6.
- (95) O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):542-9.
- (96) Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269-75.

8- ANEXOS



ANEXO 1- TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Projeto: Restrição concomitante em doenças obstrutivas: frequência, gravidade e correlação com a insuficiência respiratória em pacientes com DPOC moderada/grave e pacientes com bronquiectasias.

Fui informado (a) de que sou portador (a) de uma doença pulmonar chamada:

1. Bronquiectasia - sim ()

não ()

2. DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - sim ()

não ()

A bronquiectasia tem muitas causas possíveis (fibrose cística, discinesia ciliar, deficiência de anticorpos, doenças do tecido conjuntivo, etc) e, num grande número de casos, o problema existe sem uma causa conhecida identificada. É uma doença que com frequência acomete os dois pulmões e provoca sintomas de tosse, secreção em grande quantidade, chiado no peito, infecções brônquicas de repetição e falta de ar.

A DPOC tem como principal fator de risco o tabagismo. Causa falta de ar, tosse e produção de catarro. O diagnóstico se confirma com a realização da espirometria.

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

Nenhum dos procedimentos, tanto de diagnóstico como de tratamento, a que tenho me submetido, tem caráter experimental. Eles são baseados em condutas consensuais, publicadas em revistas científicas nacionais e internacionais.

Foi-me comunicado também que a bronquiectasia é uma doença relativamente pouco estudada e que muitas dúvidas ainda restam para ser esclarecidas. A DPOC tem grande importância pela alta prevalência na população mundial e por apresentar elevada taxa de complicações.

Concordo que os dados obtidos a partir da minha história clínica, exame físico, exames laboratoriais, provas funcionais pulmonares e exames radiológicos sejam incluídos em um levantamento de informações sobre a bronquiectasia e/ou DPOC, do qual participarão outros pacientes portadores das mesmas doenças, desde que minha identidade seja mantida em sigilo.

Meu acompanhamento seguirá inalterado, dentro da rotina do serviço. Poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem ter minha assistência médica comprometida.

Em caso de qualquer dúvida devo reportar-me aos médicos assistentes do Serviço de Pneumologia do HC da UNICAMP ou ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Nome:

HC: RG: Idade: anos

Endereço:

.....

Telefone para contato:

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

Assinatura do paciente:

.....

Assinatura do responsável:

.....

Assinatura da testemunha:

.....

Telefone para contato com a equipe médica: 35217907.

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP: 35218936.

ANEXO 2- QUESTIONÁRIO CLÍNICO

Nome:.....

HC:.....

Data:.....Hora: Peso:Kg Altura: cm

Data de nascimento:/...../.....

Raça: Branca () Negra () Outra () Especifique:

.....

Doença respiratória na infância:

1. Complicação respiratória ao nascer: S () N ()

.....

2. Tosse: S () N ()

3. Expectoração: S () N () Quantidade (em colheres de sopa):

.....

4. Crises de chiado: S () N ()

5. Pneumonias de repetição: S () N ()

6. Diarréia: S () N ()

7. Antecedente de tuberculose: S () N ()

Tabagismo em anos-maço (número de anos x pelo número de maços) :

Idade ao início dos sintomas respiratórios:

< 10 anos () entre 11 e 20 anos () entre 21 e 50 anos () > 50 anos ()

História Profissional :

.....
.....

Queixas atuais

Usou bombinha hoje?.....

Já fez cirurgia torácica?.....

1. Tosse: S () N () Há Quanto Tempo:

2. Expectoração: S () N ()

3. Quantidade de expectoração/dia (em colheres de sopa) :

4. Escarro com sangue: S () N ()
5. Hemoptise: S () N ()
6. Chiado: S () N () Freqüência:vezes/semana
7. Dispnéia em repouso: S () N ()
8. Dispnéia aos esforços S () N ()
9. Se sim, aos esforços () leves () moderados () grandes
10. Dor torácica: S () N ()
11. “Pneumonias” de repetição: S () N ()
12. Quantas e em quanto tempo?
.....
13. Sinusite: S () N ()
.....
14. Rinite: S () N ()
.....
15. Otite : S () N ()
.....
16. Suspeita de Tbc: S () N () 17. Edema de MMII: S () N ()
18. Outros sintomas ou doenças associadas (doenças do colágeno, refluxo gastro-esofágico, diarréia crônica, etc)
.....
.....

Rx recente: S () N ()
.....

Ct recente: S () N ()
.....

SaO2:

ODP:l/minh/dia

MRC

ANEXO 3- FICHA DE AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Nome:.....

HC:..... Data:.....

Radiografia do tórax...../...../.....

Sinais de hiperinsuflação:

Radiografia do tórax PA:

Diafragma rebaixado (distância perpendicular entre o seu ponto mais alto e uma linha que liga os ângulos costofrênico e vértebro-frênico \leq a 1,5 cm):

- sim
- não
- avaliação prejudicada

Altura pulmonar (medida da cúpula do hemidiafragma direito ao tubérculo da 1ª costela) \geq 29,9 cm:

- sim
- não
- avaliação prejudicada

Nível do diafragma rebaixado em relação às costelas (localizado em cima ou abaixo da face anterior da 7ª costela):

- sim
- não
- avaliação prejudicada

Radiografia do tórax perfil:

Diafragma rebaixado (distância perpendicular entre o seu ponto mais alto e uma linha que liga as junções esternofrênica e costofrênica posterior \leq a 1.5 cm):

- sim
- não
- avaliação prejudicada

Espaço retroesternal >2,5 cm. Espaço entre o esterno e a aorta ascendente, medido 3 cm abaixo da junção manúbrio-esternal

- sim
- não
- avaliação prejudicada

Ângulo esternodiafragmático alargado (> que 90 graus):

- sim
- não
- avaliação prejudicada

Tomografia computadorizada/...../.....

1. Enfisema

a- centrolobular

- não
- LSD
- lobo médio
- LID
- LSE
- língula
- LIE

b- panlobular

- não
- LSD
- lobo médio
- LID
- LSE
- língula
- LIE

c- paraseptal

- não
- LSD
- lobo médio
- LID
- LSE
- língula
- LIE

2. Bolhas

- sim
- não

3. Bronquiectasias

- não
- LSD
- lobo médio
- LID
- LSE
- língula
- LIE

4. Aprisionamento aéreo na CT em expiração

- sim
- não
- não se aplica

5. “árvore em brotamento”

- sim
- não

6. nódulos centrolobulares

- sim
- não

7. Perda volumétrica por atelectasia

- sim
- não

8. Opacidade em vidro fosco

- sim
- não

9. Hipertensão pulmonar (relação artéria-brônquio>1)

- sim
- não