



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Odair Henrique Gaverio Diniz

Correlação da capnografia volumétrica com variáveis da tomografia
computadorizada por análise quantitativa em pacientes com DPOC grave.

CAMPINAS

2021

Odair Henrique Gaverio Diniz

Correlação da capnografia volumétrica com variáveis da tomografia computadorizada por análise quantitativa em pacientes com DPOC grave.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Fisiopatologia Cirúrgica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcos Mello Moreira

COORIENTADOR: Prof. Dra. Mônica Corso Pereira

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO: Odair Henrique Gaverio Diniz E ORIENTADO PELO
PROF. DR. Marcos Mello Moreira

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D615c Diniz, Odair Henrique Gaverio, 1993-
Correlação da capnografia volumétrica com variáveis da tomografia computadorizada por análise quantitativa em pacientes com DPOC grave / Odair Henrique Gaverio Diniz. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Marcos Mello Moreira.
Coorientador: Mônica Corso Pereira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Tomografia computadorizada quantitativa. 3. Capnografia volumétrica. 4. Teste de caminhada de 6 minutos. 5. Espirometria. I. Moreira, Marcos Mello, 1973-. II. Pereira, Mônica Corso, 1963-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Correlation of volumetric capnography with computed tomography variables by quantitative analysis in patients with severe COPD

Palavras-chave em inglês:

Pulmonary disease, Chronic obstructive
Quantitative computed tomography
Volumetric capnography
Walk test, 6-Minute
Spirometry

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Marcos Mello Moreira [Orientador]
José Dirceu Ribeiro
Oliver Augusto Nascimento

Data de defesa: 29-04-2021

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1736-4479>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5097603564384541>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ODAIR HENRIQUE GAVERIO DINIZ

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcos Mello Moreira

COORIENTADOR: Profa. Dra. Mônica Corso Pereira

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. Marcos Mello Moreira**
 - 2. PROF. DR. José Dirceu Ribeiro**
 - 3. PROF. DR. Oliver Augusto Nascimento**
-

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 29/04/2021

DEDICATÓRIA

Dedicado aos meus pais, principalmente a minha mãe, que me ajudou a redigir este trabalho. A minha avó, que agora está em algum lugar muito mais belo. E aos meus orientadores, Prof. Marcos Mello Moreira e Profa. Mônica Corso Pereira, que me deram oportunidade de demonstrar minha capacidade, enquanto outros só viram minha incapacidade.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço também a Profa. Dra. Silvia Maria Doria Silva pelo compartilhamento dos dados dos pacientes e, ao Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos por ocasião da ajuda na análise tomográfica (YACTA®).

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença evolução progressiva e heterogênea na apresentação clínica. Os métodos tradicionais - como a espirometria - para medir a obstrução das vias aéreas não são capazes de identificar fielmente o declínio na função pulmonar, característica marcante da doença. A tomografia computadorizada (TC) fornece informações sobre as alterações estruturais da doença, e exames como a capnografia volumétrica (VCap) e o teste de caminhada de seis minutos (TC6) podem contribuir para a compreensão da repercussão funcional das alterações estruturais. **Objetivo:** Investigar se há associação entre as variáveis da VCap, da espirometria e do TC6 com as variáveis obtidas por meio da avaliação quantitativa da TCQ em pacientes com DPOC grave e muito grave. **Métodos:** Realizou-se um estudo observacional, transversal e retrospectivo, com amostra de conveniência em 27 pacientes com diagnóstico de DPOC grave e muito grave acompanhados no ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, tendo sido avaliado também um grupo de 19 indivíduos controle, com exames realizados no Hospital das Clínicas da USP para comparação de variáveis coletadas. Para todos os participantes foi feita a TCQ utilizando-se o *software* YACTA® (*Yet Another CT Analyser*) e espirometria. No grupo com DPOC, foram analisados também, VCap e TC6. Foi investigado se havia correlação entre os escores tomográficos e parâmetros funcionais entre os grupos. **Resultados:** Foram analisados 27 pacientes com DPOC e 19 indivíduos controle. Os pacientes com DPOC tinham idade média de 64 anos, e VEF₁ médio de 1,2 L, equivalente a 44% do valor previsto. Quanto às análises de correlação: 1) VCap X TCQ: houve correlação significativa moderadas das variáveis representativas de vias aéreas (P3Slp, P3Slp/ETCO₂ e P3Slp/Ve), sendo negativa com diâmetro e área da luz brônquica (ALGB, DGB), e positivas com espessamento de parede brônquica (WGB). O ETCO₂ obteve correlação positiva moderada com espessura da parede (EPGB). Não houve correlação significativa dos valores da VCap com nenhuma das variáveis tomográficas que refletem o acometimento enfisematoso, como VE, IE, VV, VVP, VP, MLD. 2) Espirometria X TCQ: encontramos correlações positivas moderadas entre todos os parâmetros

avaliados na espirometria (CVF pós-BD, VEF₁ pós-BD e FEF 25-75%), quando comparados com diâmetro (DGB, D5G) e área luminal das vias aéreas (ALGB, AL5G). Além disso, houve correlação negativa moderada entre a CVF pós-BD e o VEF₁ pós-BD com perímetro interno de 10 mm (Pi10). Outro achado importante foi a presença de correlação positiva forte entre CVF pós-BD com os volumes pulmonares e vasculares, ambos relacionados ao comprometimento por enfisema. Houve também correlação negativa dos fluxos em pequenas vias aéreas (FEF 25-75%) com IE e VE. Interessante notar que não houve correlação significativa entre VEF₁ e parâmetros do enfisema na TC. 3) TC6 X TCQ: Encontramos correlações negativas moderadas entre distância percorrida e espessura da parede brônquica (W5G), indicando que menores distâncias percorridas no TC6, estiveram associadas a maiores índices de espessamento da parede brônquica nas pequenas vias aéreas (brônquios a partir da quinta geração). Houve também correlações negativas entre distância (em metros) com densidade pulmonar (DMP), e da distância (em % do previsto) com volumes vasculares (VV e VVP). **Conclusões:** Foram encontradas correlações relevantes entre a TCQ e as variáveis da função pulmonar aqui analisadas (espirometria, TC6 e VCap). Estes achados fortalecem a importância da análise estrutural automatizada dos pacientes graves e muito graves com DPOC, e mais estudos são necessários para compreender melhor seu papel neste contexto. Avaliação multidimensional do paciente com DPOC pode contribuir para um melhor entendimento da heterogeneidade clínica e funcional destes pacientes.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, tomografia computadorizada quantitativa, capnografia volumétrica, teste de caminhada de 6 minutos, espirometria.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive and heterogeneous disease in clinical presentation. Traditional methods - such as spirometry - to measure airway obstruction are not able to accurately identify the decline in lung function, a hallmark of the disease. Computed tomography (CT) provides information on structural changes in the disease, and tests such as volumetric capnography (VCap) and the six-minute walk test (6MWT) can contribute to the understanding of the functional impact of structural changes.

Aim: To investigate whether there is an association between the variables of VCap, spirometry and the 6MWT with the variables obtained through the quantitative assessment of CT (QCT) in patients with severe and very severe COPD. **Methods:** Was performed an observational, cross-sectional and retrospective study, with a convenience sample of 27 patients diagnosed with severe and very severe COPD followed at the Pneumology outpatient clinic of Hospital de Clínicas da UNICAMP, and a control group with 19 subjects was also evaluated, with exams performed at Hospital das Clínicas USP to compare collected variables. QCT was performed for all participants using the YACTA® software (Yet Another CT Analyzer) and spirometry. In the COPD group, VCap and 6MWT were also analyzed. It was investigated whether there was a correlation among tomographic scores and functional parameters between groups. **Results:** Were analyzed, 27 patients with COPD and 19 control subjects. COPD patients had an average age of 64 years and an average FEV₁ of 1.2 L (44% of the predicted value). As for the correlation analyzes: 1) VCap X QCT: there was a significant moderate correlation of the variables representative of the airways (P3Slp, P3Slp/ETCO₂ and P3Slp/Ve) being negative with diameter and bronchial lumen area (ALGB, DGB), positive with bronchial wall thickening (WGB). ETCO₂ obtained a moderate positive correlation with wall thickness (EPGB). There was no significant correlation among VCap values and none of the tomographic variables that reflect emphysematous involvement, such as emphysema volume (EV), emphysema index (IE), vascular volume (VV), peripheral vascular volume (VVP), lung volume (VP), mean pulmonary density index (air trapping) (MLD). 2) Spirometry X QCT: we found moderate positive

correlations among all parameters evaluated in spirometry (FVC post-BD, FEV₁ post-BD and FEF 25-75%) when compared with diameter (DGB, D5G) and luminal area of the airways (ALGB, AL5G). In addition, there was a moderate negative correlation among post-BD FVC and post-BD FEV₁ with inner perimeter of 10 mm (Pi10). Another important finding was the presence of a strong positive correlation among post-BD FVC with pulmonary and vascular volumes, both related to impairment by emphysema. There was also a negative correlation of flows in small airways (FEF 25-75%) with IE and VE. It is interesting to note that there was no significant correlation among FEV₁ and emphysema parameters on CT. 3) 6MWT X QCT: We found moderate negative correlations between distance covered and bronchial wall thickness (W5G) indicating that shorter distances covered in the 6MWT were associated with higher rates of bronchial wall thickening in small airways (bronchi from the fifth onwards generation). There were also negative correlations among distance (in meters) with lung density (MPD), and distance (in % of predicted) with vascular volumes (VV and VVP).

Conclusions: Relevant correlations were found among the TCQ and the pulmonary function variables analyzed here (spirometry, 6MWT and VCap). These findings reinforce the importance of automated structural analysis of critically ill and very severe patients with COPD being that further studies are needed to better understand their role in this context. The multidimensional assessment of patients with COPD can contribute to a better understanding of the clinical and functional heterogeneity of these patients.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, quantitative computed tomography, volumetric capnography, six-minute walk test, spirometry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Prevalência da DPOC na América Latina (Projeto Platino).....	19
Figura 2 - Classificação espirométrica na DPOC.....	21
Figura 3 - Capnograma volumétrico.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos valores médios das variáveis demográficas e funcionais dos pacientes com DPOC grave e muito grave.....	33-34
Tabela 2. Dados das tomografias e das espirometrias dos pacientes com DPOC e dos saudáveis.....	35-36
Tabela 3. Análise de correlação entre dados clínicos <i>versus</i> as variáveis tomográficas.....	37
Tabela 4. Análise de correlação entre dados do teste de caminhada de seis minutos <i>versus</i> as variáveis tomográficas do grupo com DPOC.....	38
Tabela 5. Análise de correlação linear entre espirometria e dados da tomografia no grupo com DPOC.....	39-40
Tabela 6. Resultados da análise de correlação entre dados da capnografia volumétrica <i>versus</i> TC do grupo com DPOC.....	41-42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS - Sociedade Americana de Tórax (American Thoracic Society)

BD – Broncodilatador

bpm – Batimentos por minuto

CCIFM - Centro de Ciências das Imagens de Física Médica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

cm – Centímetro

cpm – Ciclo respiratório por minuto

CO₂ - Dióxido de carbono

CVF - Capacidade vital forçada

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DP – Desvio padrão

ERS - European Respiratory Society

ETCO₂ - pressão média do dióxido de carbono ao final da expiração

FEF 25-75% - Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da Capacidade Vital Forçada

FC – Frequência cardíaca

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HC – Hospital de Clínicas

IMC - Índice de massa corporal

Kg – Quilograma

L – Litros

m - Metro

min – Minuto

mL - Mililitros

mm - Milímetro

mmHg - Milímetro de Mercúrio

MRC - Medical Research Council

MV – Volume minuto

O₂ – Oxigênio

PA – Pressão arterial

PeCO₂ – Pressão média do gás carbônico durante a exalação

PEF - Pico de fluxo expiratório

PLATINO - *Latin-American Pulmonary Obstruction Investigation Project*

P2Slp – Slope da fase 2

P3Slp - Slope da fase 3

TCQ – Tomografia computadorizada quantitativa

RR – Frequência respiratória

s – Segundo

P3Slp/ETCO₂: normalização do slope 3 pelo ETCO₂

P3Slp/Ve: normalização do slope 3 pelo Ve

SpO₂ - Saturação periférica de oxigênio

TC - Tomografia Computadorizada

TC6 - Teste de caminhada dos seis minutos

TCAR - Tomografia computadorizada de alta resolução

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Te - Tempo expiratório

Ti - Tempo inspiratório

UH - Unidades Hounsfield

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

USP – Universidade de São Paulo

V/Q - Ventilação/Perfusão

VCap – Capnografia volumétrica

VCO₂ - Excreção de gás carbônico no minuto

Ve - Volume expirado

VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Vi - Volume inspirado

VR - Volume residual

Vt alv - Volume corrente alveolar

YACTA® – *Yet Another CT Analyser*

SUMÁRIO

GLOSSÁRIO DOS TERMOS PARA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA ..	16
1. INTRODUÇÃO	18
1.1.Espirometria	21
1.2.Capnografia Volumétrica	21
1.3.Teste de caminhada dos 6 minutos	23
1.4.Tomografia Computadorizada	24
1.5.Justificativa	26
2. OBJETIVOS	27
2.1.Objetivo Geral	27
2.2.Objetivo Específico	27
3. MÉTODO	28
3.1. Desenho de Estudo	28
3.2. Sujeitos	28
3.3. Procedimentos	29
3.3.1. Capnografia volumétrica	29
3.3.2. Espirometria	30
3.3.3. Teste de caminhada de 6 minutos	30
3.3.4. Tomografia computadorizada de alta resolução	31
3.3.4.1. Análise das imagens pelo YACTA®	31
3.4.Análise Estatística	32
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÕES	51
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	52
8. REFERÊNCIAS	53
9. APÊNDICES.....	60
10.ANEXO	68

GLOSSÁRIO DOS TERMOS PARA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Vias aéreas

Número e gerações de brônquios estudados

Diâmetro total da via aérea em mm (distância entre as bordas externas do segmento estudado):

- DGB - Diâmetro por geração brônquica**
- D3G - Diâmetro da 3ª geração**
- D4G - Diâmetro da 4ª geração**
- D5G - Diâmetro da 5ª geração**

Área luminal por milímetro quadrado (área entre bordas internas)

- ALGB - Área luminal por geração brônquica**
- AL3G - Área luminal da 3ª geração**
- AL4G - Área luminal da 4ª geração**
- AL5G - Área luminal da 5ª geração**

Atenuação máxima da parede em UH (pontos de máxima densidade entre a borda interna e externa)

- APGB - Atenuação máxima média por geração brônquica**
- AP3G - Atenuação máxima média da 3ª geração**
- AP4G - Atenuação máxima média da 4ª geração**
- AP5G - Atenuação máxima média da 5ª geração**

Espessura da parede em mm (distância entre uma borda interna e externa)

- EPGB - Espessura da parede por geração brônquica**
- EP3G - Espessura da parede da 3ª geração**
- EP4G - Espessura da parede da 4ª geração**
- EP5G - Espessura da parede da 5ª geração**

Espessura relativa da parede em porcentagem:

- ERP3_8 - Espessura relativa da parede da 3^a à 8^a geração brônquica
- ERP - Espessura relativa da parede
- WGB - Espessura relativa da parede por geração brônquica
- W3G - Espessura relativa da parede da 3^a geração
- W4G - Espessura relativa da parede da 4^a geração
- W5G - Espessura relativa da parede da 5^a geração

Pi10 – Perímetro interno de 10 mm. Variável utilizada para inferir espessamento da parede da via aérea. É definida pela raiz quadrada da área de parede para uma via aérea teórica que tenha 10 mm de perímetro interno (de lúmen). Tem correlação inversa ao VEF₁.

Aprisionamento aéreo

Define-se como presente nas áreas em que a densidade cai para ≤ -856 UH em expiração (%LAA-856E).

Emfisema

Definido por porcentagem de voxels fica abaixo de -950 Hounsfield (%LAA<-950).

VE - Volume enfisema (cm³)

IE - Índice enfisema (% enfisema em relação ao volume pulmonar)

NB - Número de brônquios medidos (inclui traqueia)

Outros volumes medidos

VV - Volume vascular

VVP - Volume vascular periférico

VP - Volume pulmonar

MLD - índice médio da densidade pulmonar (aprisionamento aéreo)

DMP - Densidade média pulmonar

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença progressiva e heterogênea na apresentação clínica, fatores de risco e evolução funcional.^{1,2} As exacerbações, eventos importantes na progressão da doença, são definidas clinicamente, pela presença de aumento dos sintomas respiratórios tais como dispneia, tosse com produção excessiva de secreção com aumento da purulência.² Essas exacerbações na DPOC têm impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, pois resultam em internações hospitalares recorrentes, aceleram a progressão da doença e, em alguns casos, levam ao óbito.²

Os fatores de risco provêm de diferentes agentes nocivos. A grande heterogeneidade, em todos os aspectos da doença, reforçam a necessidade de uma terapêutica diferenciada para cada paciente, de modo a trazer melhores resultados individuais em seu controle.^{3,4}

A causa mais comum da DPOC, em todo o mundo, é o tabagismo e a exposição à fumaça ambiental ao tabaco. Evidências sugerem que poeira em ambientes de trabalho também têm algum papel no desenvolvimento da DPOC. Na Europa, há algumas evidências de que os níveis de poluição do ar externo podem contribuir para obstrução do fluxo aéreo nos pulmões. Outros fatores de risco importantes são os fatores genéticos, como a deficiência de alfa-1 anti-tripsina.

Dados da Organização Mundial de Saúde evidenciam o tabagismo como o maior causador isolado da DPOC. Segundo média mundial, o tabagismo concorre como causa de acometimento de vias aéreas em 80% na bronquite crônica e no enfisema pulmonar. Segundo Fletcher,⁵ evidencia-se estreita relação dos sintomas de bronquite crônica com o consumo de cigarros. Tais sintomas incluem: tosse, expectoração, hipersecreção mucosa, episódios infecciosos respiratórios e diminuição da capacidade funcional pulmonar. Já no enfisema, o tabagismo leva à doença por um processo obstrutivo associado a um desequilíbrio dos sistemas enzimáticos, que acaba por levar à perda de massa alveolar. Além do tabagismo, fatores genéticos relacionados à hereditariedade são responsáveis por pelo menos 30% da variação de riscos na DPOC.⁶⁻⁹

Existem dois polos fisiopatológicos associados aos fatores clínicos, bem definidos na DPOC, muito embora a maioria dos pacientes apresente sobreposição das manifestações destes dois tipos. Em um deles, está a doença de vias aéreas, geralmente acometendo as de moderado e grande calibre, em alguns casos envolve também as de pequeno calibre (< 2mm), com a progressão da doença. Nestes casos, ocorre ciliostase, hipersecreção, inflamação de pequenas vias aéreas, evolução com fibrose em pequenas vias aéreas, e em alguns casos, bronquiectasias. Clinicamente, estes pacientes terão mais sintomas brônquios, como tosse, expectoração, broncoespasmo e exacerbações infecciosas recorrentes. No outro polo, está o enfisema, no qual ocorre dificuldade na saída do ar ocorrendo aumento da pressão inter e intralveolar, que associado a um desequilíbrio enzimático, faz destruição da arquitetura pulmonar pela ação proteolítica da elastase, insuficientemente inibida pela alfa-1-antiprotease. A principal manifestação clínica nestes casos é a dispneia aos esforços, de forma progressiva.

Em termos nacionais, mais especificamente na cidade de São Paulo, houve 15,8% de pacientes entre 40 e 60 anos de idade com DPOC, segundo o estudo denominado como Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO, *Latin-American Pulmonary Obstruction Investigation Project*) visto na Figura 1.¹⁰ Tal estudo foi realizado para investigar a prevalência de DPOC na América Latina. Incluindo as cidades de Santiago, no Chile, na Cidade do México, no México, em Bogotá, na Colômbia e em Buenos Aires, na Argentina, sendo posteriormente incluídos no projeto, Uruguai e Venezuela.¹¹

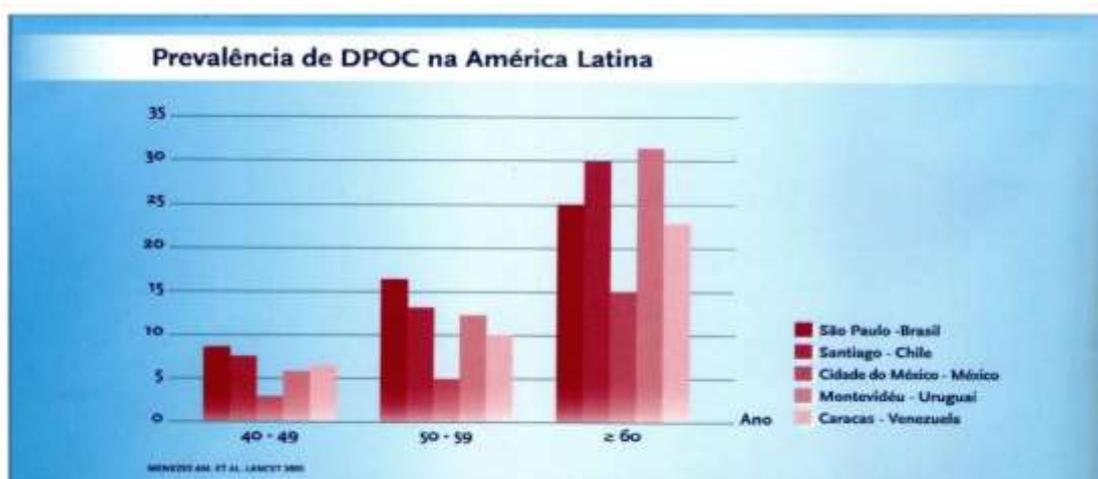


Figura 1 - Prevalência de DPOC na América Latina (Projeto Platino)

A DPOC é definida pela associação de quadro clínico compatível, fator de risco para a doença e distúrbio funcional, definido espirometricamente. O GOLD define como evidência de DPOC (associada ao quadro clínico e aos fatores de risco), a presença da relação $VEF_1/CVF < 70\%$ e $VEF_1 < 80\%$ do valor previsto, após o uso de broncodilatador (BD). Como quadro clínico compatível com a doença, considera-se a presença dos seguintes critérios: bronquite crônica (tosse com catarro por pelo menos três meses a um ano, por dois anos consecutivos), e/ou dispneia aos esforços, de característica progressiva, sendo mais compatível com o enfisema.¹¹

Apesar de haver muita evidência na literatura da robustez da espirometria (sobretudo do VEF_1) como marcador de gravidade e prognóstico na DPOC, certamente a doença é mais complexa do que este método consegue abarcar.

Pelo fato de a definição da DPOC ser pela espirometria, diferentes métodos avaliativos podem contribuir para elucidar outros aspectos da doença, como por exemplo, o que ocorre nas pequenas vias aéreas, como são as alterações estruturais, como e porque há tanto variabilidade e heterogeneidade nas apresentações clínicas.

Existem vários métodos que permitem avaliar de forma não invasiva as alterações estruturais das vias aéreas, e aqui é fundamental mencionar a tomografia de tórax de alta resolução (TCAR). Trata-se de exame usado há mais de 30 anos, que evidência o acometimento das pequenas e grandes vias aéreas, bem como o enfisema. Desta forma, pode contribuir para compreender melhor a heterogeneidade clínica, na medida em que ajuda a identificar subgrupos de pacientes com DPOC, chamados fenótipos.¹² Mais recentemente, análises quantitativas da tomografia computadorizada (TC) têm sido testadas na avaliação de pacientes com DPOC.^{13,14}

Muitos outros exames permitem avaliar o que acontece nas pequenas vias aéreas na DPOC, vias aéreas sabidamente, não tão bem avaliadas pela espirometria. Neste contexto, a capnografia volumétrica pode dar uma luz sobre o que acontece nesta “zona silenciosa”.

Passamos abaixo a descrever rapidamente o papel de alguns exames definidores e complementares na avaliação da DPOC.

1.1 ESPIROMETRIA

A espirometria é capaz de medir a função pulmonar de uma maneira relativamente simples, e como já dito, é utilizado na identificação da obstrução do fluxo aéreo, sendo indispensável para o diagnóstico da DPOC. A redução da relação do $VEF_1/CVF < 0,70$ após a administração de broncodilatador, define a presença de obstrução.^{15,16} Na figura 2, estão expostos os níveis de gravidade do distúrbio funcional da DPOC, sendo o estágio 1, o de menor gravidade, até o estágio 4, de maior gravidade.

Estágio I	VEF_1 pós-BD $\geq 80\%$
Estágio II	VEF_1 pós-BD $\geq 50\%$ e $< 80\%$
Estágio III	VEF_1 pós-BD $\geq 30\%$ e $< 50\%$
Estágio IV	VEF_1 pós-BD $< 30\%$

Figura 2 - Classificação espirométrica da DPOC

1.2 CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

A capnografia volumétrica é baseada na concentração volumétrica do CO_2 expirado e fluxo de volume corrente, ao longo de uma única exalação. Alterações na produção e na eliminação de CO_2 podem ocorrer em doenças metabólicas e pulmonares, estas modificações da homeostase, podem ser detectadas pela pressão parcial de CO_2 no sangue arterial. Com as dificuldades de monitoramento e mensuração dos níveis de CO_2 no sangue arterial por gasometria, uma solução conveniente à monitoração do CO_2 pode ser por meio de medidas feitas, de forma não-invasiva, pela análise do ar expirado. O método da análise do CO_2 exalado de forma não-invasiva dá-se pela absorção da luz infravermelha, de acordo com as leis de Lambert-Beer, onde é possível calcular a absorção de energia do CO_2 , mensurando sua concentração, pela redução da intensidade da luz na passagem da amostra de CO_2 pelo sensor, após uma

comparação de intensidades com uma amostra normal, sendo possível pela natureza poliatômica e assimétrica do CO₂.^{17,18} A primeira medida de absorção de espectro usando infravermelho foi feita nos anos 1860 pelo físico John Tyndall, por medição de CO₂ expirado, conseguindo medir quantitativamente os valores físicos da molécula. O aparelho de capnografia volumétrica, consiste em um sensor infravermelho de detecção rápida de inspiração e expiração de CO₂ e um pneumotacógrafo, contendo um adaptador convencional de ar, podendo ter um monitor de gases respiratórios por fluxo lateral (*sidestream*) ou por fluxo principal (*mainstream*). O método *mainstream* tem seu sensor infravermelho próximo ao paciente, onde é mantido entre o Y e o tubo traqueal. Já o método *sidestream*, é mais facilmente manejável e permite a monitorização de outros gases.^{19,20} A principal diferença entre os métodos, é que o de fluxo principal tem uma medição de alta precisão, praticamente instantânea da concentração de CO₂. Enquanto o de fluxo lateral, tem uma menor fidelidade nos resultados e também apresenta atraso de alguns segundos na aferição da amostra em comparação ao visto na análise do método de fluxo principal.¹⁹

A curva de nitrogênio expirado demonstrada é a mesma de CO₂, considerado sua concentração, permitindo separar o espaço morto alveolar, do espaço morto anatômico com base na respiração.²¹ Relembrando que o sistema respiratório é composto do espaço morto fisiológico (espaço morto alveolar + espaço morto anatômico). O exame detecta alterações nos volumes do espaço morto, índices de ventilação-perfusão, fluxo sanguíneo pulmonar, além de outras alterações respiratórias. Essas concentrações de CO₂ são postas em gráficos, mostrando o volume inspirado ponto a ponto, podendo-se calcular o volume do espaço morto entre a eliminação de CO₂ a cada respiração.^{1,21} O slope 1, marca o volume corrente exalado das vias aéreas do espaço morto anatômico, mostrando baixas concentrações de CO₂ – ou sua inexistência. O slope 2, representa as unidades pulmonares, onde observamos um aumento praticamente linear de CO₂, vindo da transição do espaço morto anatômico e do compartimento gasoso alveolar, com valores normais de 0.36 mmHg/mL - 0.40 mmHg/mL. O slope 3, tem seus volumes atribuídos a distribuição da ventilação e perfusão dos pulmões, o CO₂ vem do compartimento gasoso alveolar, vias aéreas distais (parênquima), caracterizando-se pelo platô alveolar, com valores normais entre 0.007 mmHg/mL - 0.017 mmHg/mL, colocado na figura 3.^{17,21}

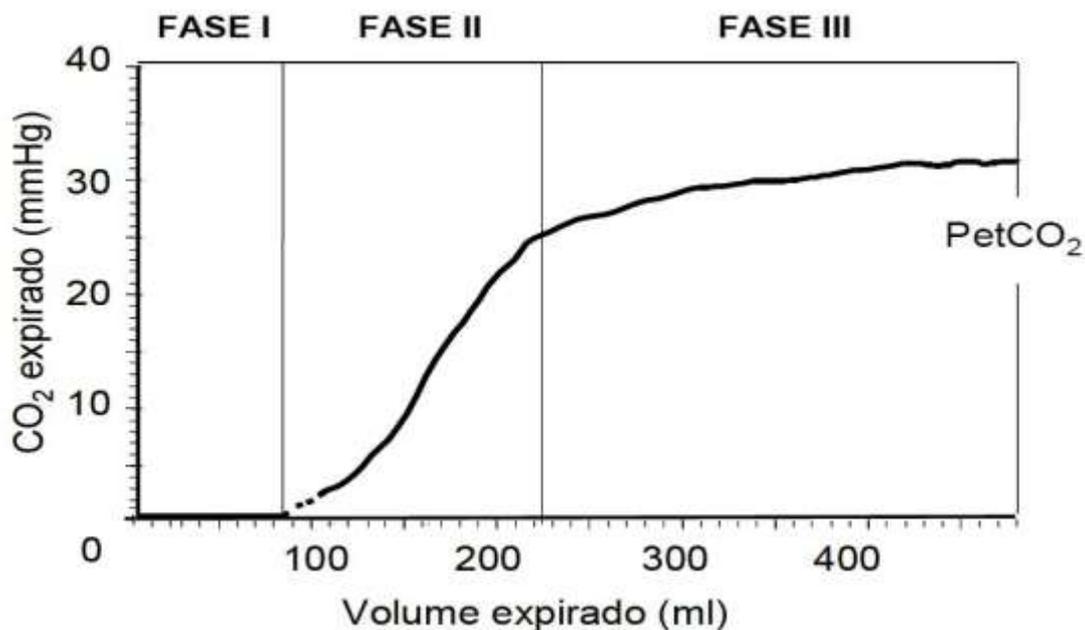


Figura 3 - Capnograma volumétrico

Na DPOC a capacidade de difusão do CO₂ é diminuída, levando os pulmões a realizarem mais ventilações para conseguirem eliminar o nitrogênio e o CO₂.²²

1.3 TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS (TC6)

Uma das principais consequências da DPOC é o declínio da capacidade de realização de atividade física, com piora ao longo da evolução da doença. A redução na capacidade funcional é multifatorial e decorre de perda muscular e da perda de peso, acrescentado de dispneia aos esforços (devido à desvantagem na mecânica respiratória e hiperinsuflação dinâmica), hipoxemia, e da própria inatividade e sedentarismo. A perda da capacidade funcional têm papel prognóstico e está associada com aumento das exacerbações.²³

O teste de caminhada de seis minutos (TC6), é um teste de fácil execução em pneumopatas crônicas, e tem sua importância devido à associação com atividades de vida diária.²⁴ O teste deve ser realizado em um percurso nivelado de 30 metros de extensão, no qual o paciente caminhará por seis minutos. Essa duração de seis minutos, foi caracterizada considerando o melhor tempo entre variabilidade e comprimento. É um teste simples, econômico, bem tolerado e

seguro. É de fácil execução em larga escala, não necessita de equipamentos sofisticados, e pode ser realizado mesmo por pacientes mais debilitados.

As variáveis SpO₂, pico de frequência cardíaca, classificações de fadiga e dispneia, também devem ser medidas na realização do teste.^{25,26}

1.4 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A identificação de indivíduos em risco de declínio rápido da função pulmonar, é imprescindível para realização de um tratamento ideal para o paciente, muitas vezes complexo, com DPOC.²⁷ Os achados da TC, podem ser particularmente úteis a esse respeito. Como exemplo, a contribuição da TC no diagnóstico e no manejo das doenças de vias aéreas, permitindo a identificação de enfisema e bronquiectasias na DPOC, mesmo na ausência significativa de obstrução ao fluxo de ar, tendo o potencial de nos ajudar a identificar indivíduos com início precoce da doença. Alguns fenótipos radiológicos parecem ter, correspondência com fatores de risco genéticos, possibilitando o uso da TC também, para no diagnóstico precoce da doença nesses casos, contribuindo para o manejo individualizado de cada paciente.^{28,29}

Pensando nisso, um método totalmente automatizado para análise dos pulmões foi criado, através de uma base de dados clínicos (*LOLA11-datasets*), em uma análise com 55 casos, obtendo boas correlações volumétricas (97%). Esse método, faz parte de um software *in-house* desenvolvido na *Johannes Gutenberg University of Mainz*, Alemanha, chamado YACTA®.

As imagens são segmentadas em árvore traqueobrônquica, onde consegue-se reconhecer o pulmão direito e esquerdo, por meio de demarcações baseadas em regiões, fazendo o preenchimento de áreas escuras em cortes axiais. A separação dos pulmões, e a realização da demarcação morfológica, é feita com elementos estruturais esféricos. Foi usado na conferência entre os testes, a fração volumétrica sobreposta, utilizando duas segmentações binárias, comparando as medidas volumétricas sobrepostas relativas, através da fórmula: $O(V1, V2) = \frac{|V1 \cap V2|}{|V1 \cup V2|}$. O método de diferenciação pulmonar, usa rastreamento através de unidades Hounsfield (UH), baseando-se em segmentação. Posteriormente, são divididos traçados de vias aéreas melhores

delimitados, com divisão do lobo pulmonar integrado, melhorando o reconhecimento das estruturas menores, sendo capaz de realizar à análise em pouco tempo.^{30,31}

A principal dificuldade no diagnóstico da DPOC, é devido à baixa espessura das vias áreas envolvidas em sua inflamação.³² Hogg e colaboradores³³, através de estudos histopatológicos, concluíram que a progressão da doença causa um aumento no volume da parede das vias aéreas, gerando acúmulo de exsudato inflamatório em seu lúmen, diminuindo-o para menos de dois milímetros (mm). Desse modo, a ferramenta TC pode ser de grande valia na quantificação do desfecho inflamatório das vias aéreas, podendo fazer uma estimativa de suas partes mais distais.^{32,33}

As imagens de TC podem localizar tais alterações vistas na DPOC, incluindo o remodelamento de vias aéreas superiores e inferiores possuindo alterações fibróticas, achado característico na bronquite crônica.³⁴ As vias aéreas superiores e inferiores podem também, apresentar achados proeminentes com envolvimento do parênquima pulmonar e da vasculatura, especialmente nos casos de enfisema.^{34,35} A TC do tórax, por ser mais sensível, ajuda a quantificar os danos estruturais das vias aéreas e/ou do parênquima pulmonar, mais do que a análise do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), especialmente em casos de DPOC grave.³⁵

As correlações de dados da função pulmonar, com espessura das vias aéreas, em conjunto com anormalidades estruturais específicas dos pulmões, dimensões da parede dos brônquios e espessura da parede das vias aéreas, e/ou bronquiectasias, podem ajudar a prever complicações clínicas futuras. Alguns autores encontraram boa correlação entre avaliação tomografia visual, parâmetros funcionais obtidos pela espirometria e por avaliação tomográfica quantitativa em pacientes com DPOC.^{35,36}

A máscara de densidade aplicada ao parênquima pulmonar usada na TC, é a porcentagem de voxels abaixo de -950 *Hounsfield* (% LAA<-950).³⁵ Define-se que existe aprisionamento aéreo, quando a densidade cai (em uma varredura obtida em expiração) para ≤ -856 UH (% LAA-856E).¹⁴

Em relação à espessura da parede das vias aéreas, apesar da melhora na tecnologia da TC, há grande disparidade entre os estudos. Alguns demonstram parede de vias aéreas afiladas ou em outros casos paredes

grossas.³⁷⁻³⁹ Por causa disso, foi desenvolvido o parâmetro chamado Pi10, que se refere ao perímetro interno de 10 mm em uma via aérea hipotética de médio calibre, através da raiz quadrada da área da parede, sendo portanto, uma variável com correlação inversa ao VEF₁.⁴⁰

Outro índice importante na correlação com parâmetros funcionais e variáveis fisiológicas é o índice médio da densidade pulmonar (DPM), pois ajuda na contribuição na aferição de aprisionamento aéreo.⁴⁰

1.5 Justificativa

A grande heterogeneidade clínica, funcional e estrutural dos pacientes com DPOC ainda não é totalmente conhecida. Da mesma forma, que o papel da TC quantitativa (TCQ) não estar realmente claro, na avaliação dessa doença.

Entender como os diversos aspectos da DPOC se interrelacionam – com a função pulmonar, capacidade funcional e magnitude das alterações estruturais – podendo contribuir no apredizado da complexidade e heterogeneidade da doença em questão.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação estrutural e funcional de pacientes com DPOC grave e muito grave.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i) Verificar se existe correlação entre TCAR de Tórax pelo método YACTA® e a capnografia volumétrica
- ii) Verificar se existe correlação entre TCAR de Tórax pelo método YACTA® e a espirometria
- iii) Verificar se existe correlação entre TCAR de Tórax pelo método YACTA® e o teste de caminhada de seis minutos

3. MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo observacional, transversal, de coleta retrospectiva dos dados, com amostra de conveniência em pacientes com diagnóstico de DPOC, acompanhados no ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas (HC) na Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Foram também selecionados 19 indivíduos controle para doenças pulmonares, que realizaram TC de tórax e espirometria no HC da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), para comparação de algumas variáveis coletadas.

Todos os participantes realizaram tomografia de tórax de alta resolução, que foi analisada por meio de do software YACTA® para análise quantitativa dos dados, juntamente, realizaram exame de espirometria. Além disso, todos os participantes do grupo com DPOC, realizaram VCap e teste de caminhada de 6 minutos (TC6).

Os dados dos pacientes com DPOC foram coletados no projeto “Bronquiectasias em DPOC grave”, objeto de tese de doutorado de Silvia Maria Doria da Silva,³⁶ aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CAAE: 0597.0.146.000-10), o qual se encontra no Anexo 1. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que se encontra no apêndice 1, antes de participar do estudo de da Silva.

3.2 SUJEITOS

No projeto original, de da Silva SM,¹² haviam sido incluídos 99 pacientes com DPOC grave e muito grave, acompanhados no Ambulatório de Pneumologia do HC da UNICAMP. Através dos dados coletados nesse estudo entretanto, não foi possível realização da análise completa dos dados pelo software YACTA®, devido à incompatibilidade da forma de armazenamento de dados em alguns exames, ou indisponibilidade dos arquivos digitais em formato DICOM. Assim,

somente 27 exames de pacientes com DPOC, puderam ser analisados. Ocorreu também variação do número de pacientes, entre 20 e 27, que foi decorrente da falta de informações nos arquivos gerados na realização do exame de TC.

Critérios de inclusão (pacientes):

- a) Diagnóstico de DPOC pelo GOLD;⁴¹
- b) Espirometria após broncodilatador com $VEF_1/CVF < 0,7$ e $VEF_1 < 50\%$ do valor predito;
- c) Disponibilidade dos demais exames avaliados (espirometria, VCap, e TC6).
- d) Disponibilidade dos exames de TCAR em formato compatível com YACTA®.

Critérios de inclusão (controle):

- a) Assintomáticos do ponto de vista respiratório, não tabagistas, com espirometria e TC normais.
- b) Disponibilidade dos exames de TCAR e espirometria.

3.3 PROCEDIMENTOS

Todos os exames dos pacientes com DPOC, aqui avaliados (TCAR, VCap, espirometria e TC6), foram realizados durante a coleta de dados para o estudo de da Silva, SM.¹²

3.3.1. CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

A VCap foi realizada com o paciente sentado, após um tempo de repouso de cinco a dez minutos. Utilizando o equipamento oxicapnógrafo CO₂SMO Plus (Dixtal/Novamatrix Incorporation, Wallingford, CT, USA). Ressaltando que o exame foi realizado sempre pelo mesmo pesquisador.

- Realização da VCap: após a oclusão do nariz com um clipe nasal, o paciente realizou o estudo, respirando espontaneamente em ar ambiente, através de um bocal conectado ao sensor de fluxo do aparelho em questão. Após um minuto de respiração nesta situação (“adaptação”), foi iniciada a captura dos dados respiratórios pelo software APlus®, com o paciente respirando por quatro a cinco minutos. As variáveis analisadas (*offline*) foram: frequência respiratória (RR), excreção de gás carbônico no minnuto (VCO₂), pressão média do gás carbônico durante a exalação (PeCO₂), volume inspirado (Vi),

volume expirado (V_e), pico de fluxo expiratório (PEF), Slope da fase 2 do espirograma (P2Slp), Slope da fase 3 do espirograma (P3Slp), volume corrente alveolar (V_t alv), tempo inspiratório (T_i), tempo expiratório (T_e), índice de respiração rápida e superficial (índice de Tobin, RSBI), relação do slope 3 pela $ETCO_2$ e pelo V_e .

Ao final da coleta de dados, uma sequência *offline* de ciclos respiratórios dos doentes foi selecionada em uma variação < 15% do volume expiratório final e < 5% da $ETCO_2$). Os ciclos respiratórios, que apresentaram valores zero de slope da fase 3, foram excluídos; para cada padrão respiratório um valor médio foi determinado.

Na sequência foi realizada a espirometria com o espirômetro portátil EASY ONE® calibrado e validado.

3.3.2. ESPIROMETRIA

Realização da espirometria: após colocação de clipe nasal o paciente realizou manobras de expiração máxima e forçada, seguida de inspiração máxima, para análise da capacidade vital forçada (CVF) e do volume exalado no 1º segundo (VEF_1). O teste é feito antes e após broncodilatador (BD), conforme rotina para avaliação de pacientes com DPOC. Só foram aceitos os exames cujos os sopros estivessem de acordo com as normas da ATS/ERS.⁴²

As espirometrias dos pacientes com DPOC, foram realizados no laboratório de função pulmonar, também pela fisioterapeuta Silvia Maria Doria da Silva¹² com o espirômetro, EasyOne World spirometer®.

Os exames tomográficos dos indivíduos saudáveis provem de banco de dados do HCFMRP-USP, sob responsabilidade do Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos. Nestes casos, a espirometria foi realizada utilizando-se o pneumotacógrafo KoKo (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA), seguindo diretrizes da ATS.

3.3.3. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

O TC6 foi realizado sob orientação e supervisão do mesmo pesquisador, em um corredor de 30 metros de comprimento, de superfície dura, plana e não

escorregadia, devidamente demarcado a cada metro. O paciente era incentivado a caminhar o mais rápido possível durante seis minutos cronometrados; era permitido que ele parasse e descansasse (no máximo um minuto, caso contrário o teste era cancelado), sem pausar a contagem do tempo. A supervisão não acompanhava o paciente lado a lado; permanecia à uma distância segura, e a cada minuto, proferia uma frase padronizada para incentivo do paciente. Após o término era anotada a distância percorrida em metros. O paciente era avaliado no repouso e no sexto minuto para as variáveis: Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (RR), Pressão Arterial (PA), Saturação periférica de Oxigênio (SpO₂) através do oxímetro de pulso digital de dedo Onyx 9500 - Nonin®. Foi considerada dessaturação no TC6 (Δ SpO₂), ou seja, a presença de diferença entre a SpO₂ final e a inicial (SpO₂ final - SpO₂ inicial) maior ou igual a quatro pontos percentuais. Após este registro da distância era feito o cálculo da distância caminhada prevista. Os testes foram realizados conforme as recomendações da ATS.^{43,44}

3.3.4. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO

A TC foi realizada com protocolo de TCAR em aparelho de multidetectores. Foram feitas ou em aparelho Philips Big Bore (HCFMRP-USP) ou Toshiba Aquilion Prime® (HCFMRP-USP e HC-UNICAMP). Foram realizadas varreduras tridimensionais em inspiração e expiração, com cortes de 1 mm de espessura, sem a administração do meio de contraste iodado. Os exames foram realizados no Setor de Radiologia do HC/Unicamp ou no setor de Radiologia do HCFMRP-USP.

3.3.4.1. ANÁLISE DAS IMAGENS PELO YACTA®

As imagens foram analisadas pelo Centro de Ciências das Imagens de Física Médica (CCIFM) do HCFMRP-USP, aos cuidados do Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos. A análise quantitativa por TC foi realizada pelo programa científico YACTA® versão 7,⁴⁵ desenvolvido por um grupo de pesquisa ligado à Universidade de Heidelberg, Alemanha, utilizado no HCFMRP-USP graças a uma parceria de pesquisa entre as instituições. O programa funciona de maneira

completamente automática. Inicialmente o YACTA segmenta (separa anatomicamente) as vias aéreas, o pulmão direito e esquerdo e os lobos pulmonares. Em seguida, são obtidos os volumes e densidades pulmonares. O limiar de -950 UH é o mais utilizado na literatura médica⁴⁶ e é utilizado para detecção e caracterização do enfisema. Foram obtidas as medidas de volume de enfisema (cm³) e a proporção em relação ao volume pulmonar (índice de enfisema; em %). O programa realiza também a análise complementar do enfisema, baseada no tamanho e localização dos *clusters*, identificando os diferentes tipos de enfisema.⁴⁷ O YACTA® realiza a medida de calibre e espessura/densidade de parede dos brônquios utilizando diferentes algoritmos. As principais medidas obtidas das vias aéreas são: número e gerações de brônquios estudados, diâmetro total da via aérea em mm (distância entre as bordas externas do segmento estudado); área luminal por milímetro quadrado (área entre bordas internas); espessura da parede em mm (distância entre uma borda interna e externa); espessura relativa da parede em porcentagem; atenuação máxima da parede em UH (pontos de máxima densidade entre a borda interna e externa).⁴⁸

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana.

Para comparação do sexo entre os grupos foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Para comparação das variáveis numéricas entre os dois grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney.^{49,50}

Para avaliar a relação entre as variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman. Este coeficiente varia de -1 a 1. Valores próximos dos extremos indicam correlação negativa ou positiva, respectivamente. Valores próximos de zero não indicam correlação.^{49,50}

O nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

Foram selecionados e incluídos 27 pacientes com DPOC grave e muito grave, com idade média de 65,07 anos, sendo 55% do sexo masculino. Também foram analisadas as tomografias e espirometrias de 19 indivíduos saudáveis, com idade média de 34,36 anos e 42% dos indivíduos sendo do sexo masculino.

Na Tabela 1, constam as características demográficas e funcionais dos pacientes com DPOC. Para informações adicionais sobre estes dados, vide apêndice 2.

Tabela 1. Distribuição dos valores médios das variáveis demográficas e funcionais dos pacientes com DPOC grave e muito grave.

	N=27	Média/DP
Dados Clínicos	Idade (anos)	65,07±8,25
	Cigarros/dia	30,03±17,05
	Tempo de tabagismo (anos)	40,37±11,56
	Anos/maço	58,57±34,21
	IMC (kg/m²)	28,13±5,94
Espirometria	CVF pré-BD (L)	1,31±0,61
	CVF % predito pré-BD	55,59±11,73
	VEF₁ pré-BD (L)	1,18±0,5
	VEF₁ % predito pré-BD	42,22±12,73
	FEF 25-75% pré-BD	0,69±0,48
	CVF pós-BD (L)	1,99±0,6
	CVF % pós-BD	57,54±11,64
	VEF₁ pós-BD (L)	1,22±0,45
	VEF₁ % predito pós-BD	44,81±12,34
	VEF₁/CVF pós-BD	16,36±27,5
	FEF 25-75% pós-BD	0,75±0,49
TC6	Distância percorrida (m)	345,3±85,7

	Distância percorrida (% do previsto)	71±0,14
	Distância percorrida predita	471,31±80,11
	SpO₂ basal (%)	94,96±2,75
	SpO₂ 6 minutos (%)	87,77±7,27
	Dessaturação (SpO₂ final - inicial)	7,03±6,35
Capnografia volumétrica	MV total (mL)	7,9±2,94
	MV alveolar total (mL)	5,7±2,05
	RR total (cpm)	17±5,64
	Vd aw (mL)	131,5±24,58
	VD/VT aw	0,29±0,04
	VCO₂ (mL)	172,1±57,73
	PeCO₂ (mmHg)	19,6±4,13
	ETCO₂ (mmHg)	34,2±5,15
	Vi (mL)	466,9±129,36
	Ve (mL)	482,2±134,61
	VCO₂/br (mL/respiração)	10,7±4,9
	P2Slp (mmHg)	280,32±89,30
	P3Slp (mmHg)	38,67±19,66
	P3Slp/ETCO₂	1,11±0,51
	P3Slp/Ve	0,11±0,08
	Vt alv (mL)	358,9±138,8
	FC basal (bpm)	83,22±11,04
Ti (seg)	1,47±0,62	
Te (seg)	2,46±1,35	

BD: Broncodilatador; IMC: Índice de massa corporal; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: Relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre a capacidade vital forçada; FEF 25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada; SpO₂: Saturação de pulso de oxigênio; MV: Volume minuto; MV alveolar: Volume alveolar por minuto; FR: Frequência respiratória; Vd aw: Volume do espaço morto anatômico; VD/VT aw: Relação do espaço morto anatômico pelo volume corrente; VCO₂: Excreção de gás carbônico por minuto; PeCO₂: Pressão média do gás carbônico durante a exalação; ETCO₂: pressão média de dióxido de carbono ao final da expiração; Vi: Volume

inspirado; Ve: Volume expirado; VCO₂/br: Volume de dióxido de carbono excretado por ciclo respiratório; PSlp2: Slope da fase 2; PSlp3: Slope da fase 3; P3Slp/ETCO₂: Slope da fase 3 dividido pelo ETCO₂; P3Slp/Ve: Slope da fase 3 dividido pelo volume corrente expirado; Vt alv: Volume corrente alveolar; FC: Frequência cardíaca; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório.

A Tabela 2 mostra os dados dos pacientes com DPOC e dos indivíduos controle para doenças pulmonares, tanto da tomografia quanto da espirometria (valores pré-broncodilatador). Pode-se observar que os dados tomográficos de vias aéreas e enfisema são significativamente diferentes entre os pacientes com DPOC e os indivíduos controle.

Tabela 2. Dados das tomografias e das espirometrias dos pacientes com DPOC e dos controle.

	Variáveis	DPOC (N variável, ver legenda)	Controle (N=19)	p
Tomografia computadorizada				
Vias Aéreas	ERP3_8 (%)	54,85±7,71 [‡]	46,19±7,69	0,0012 ¹
	ERP3 (%)	53,06±4,88 [‡]	46,37±4,68	0,0001 ¹
	Pi10	0,30±0,14 [‡]	0,19±0,11	0,0079 ¹
	W3G (%)	57,85±7,88 [‡]	51,84±5,21	0,0013 ¹
	W4G (%)	60,43±6,89 [‡]	53,91±6,12	0,0029 ¹
	W5G (%)	60,94±7,24 [‡]	51,03±7,80	0,0002 ¹
	AP4G (UH)	-255,67±100,73 [‡]	-335,86±77,46	0,0069 ¹
	AP5G (UH)	-317,24±132,05 [‡]	-450,93±91,69	0,0006 ¹
	EP3G (mm ²)	2,22±0,45 [‡]	2,00±0,24	0,0428 ¹

	EP4G (mm ²)	1,82±0,34 [‡]	1,58±0,29	0,0263 ¹
	EP5G (mm ²)	1,66±0,53 ^α	1,21±0,31	0,0014 ¹
Enfisema	VE (cm ³)	1195,59±1067,32 [#]	11,00±17,65	<,0001 ¹
	IE (%)	21,93±17,99 [#]	0,11±0,32	<,0001 ¹
	DMP (UH)	-841,33±40,43 [#]	-797,16±27,87	0,0002 ¹
Espirometria				
	CVF pré-BD (L)	1.91±0.63 [#]	4.45±0.87	<.0001 ¹
	VEF ₁ pré-BD (L)	1.19±0.51 [#]	3.70±0.73	<.0001 ¹
	VEF ₁ /CVF pré-BD	0.60±0.12 [#]	0.91±0.20	<.0001 ¹
	FEF 25-75% pré-BD	0.69±0.49 [#]	4.31±1.49	<.0001 ¹

^α N: 21; [‡] N: 26; [#] N: 27; ERPB3_8: Espessura relativa da parede da 3^a à 8^a geração brônquica; ERPB: Espessura relativa da parede; Pi10: Perímetro interno de 10 mm; W3G: Espessura relativa da parede (3^a Geração); W4G: Espessura relativa da parede (4^a Geração); W5G: Espessura relativa da parede (5^a Geração); AP4G: Atenuação máxima média (4^a Geração); AP5G: Atenuação máxima média (5^a Geração); EP3G: Espessura da parede (3^a Geração); EP4G: Espessura da parede (4^a Geração); EP5G: Espessura da parede (5^a Geração); VE: Volume de enfisema; IE: Índice de enfisema; DMP: Densidade média pulmonar; BD: Broncodilatador; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: Relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre a capacidade vital forçada; FEF 25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada.

A Tabela 3, mostra os resultados onde foram encontradas significância estatística da análise de correlação, aplicando o teste estatístico de Spearman, entre dados clínicos *versus* as variáveis tomográficas. Os dados completos desta análise podem ser visualizados no apêndice 3.

Tabela 3. Análise de correlação entre dados clínicos *versus* as variáveis tomográficas.

Variáveis Clínicas		Dados tomográficos	Correlação (N variável, ver legenda)	p
Vias Aéreas				
Cigarro/Dia	<i>versus</i>	WGB (%)	-0,41196*	0,0365
		W3G (%)	-0,43891*	0,0249
		EP5G (mm ²)	-0,41731 ^α	0,0598
Tempo de tabagismo (anos)	<i>versus</i>	AL3G (mm ²)	-0,47476*	0,0143
Enfisema				
IMC (kg/m ²)	<i>versus</i>	VE (cm ³)	-0,51960 [#]	0,0055
		IE (%)	-0,54213 [#]	0,0035
Vasculatura				
Idade (anos)	<i>versus</i>	VV (cm ³)	-0,52400 ^ª	0,0086

^α N: 21; ^ª N: 24; ^{*} N: 26; [#] N: 27; IMC: Índice de massa corporal; BD: Broncodilatador; WGB: Espessura relativa da parede por geração brônquica; W3G: Espessura relativa da parede (3ª Geração); EP5G: Espessura da parede (5ª Geração); AL3G: Área luminal (3ª Geração); VE: Volume de enfisema; IE: Índice de enfisema; VV: Volume vascular

Houve correlação negativa moderada da idade com a variável VV, o que significa que quanto menor a idade, maior o volume vascular. Além de correlações negativas entre o número de cigarros fumados por dia e tempo de tabagismo com as variáveis relacionadas com as vias aéreas, sendo elas, WGB, W3G, EP5G e AL3G. Estes dados sugerem que quanto maior os índices de espessamento relativo da parede brônquica (WGB, W3G, EP5G) e da área luminal de pequenos brônquios (AL3G), menor a carga tabágica. O IMC apresentou moderada correlação negativa com índices de enfisema, como VE e IE, indicando que quanto menor o IMC, maior o enfisema.

A Tabela 4 traz informações da análise de correlação entre o TC6 e os dados da TC no grupo doente, aplicado o teste estatístico de Spearman. Estão expostas na tabela somente os achados significativos, para as demais informações ver Apêndice 4.

Tabela 4. Análise de correlação entre dados do teste de caminhada de seis minutos *versus* as variáveis tomográficas do grupo com DPOC.

TC6		Dados Tomográficos	Dados de correlação (N variável, ver legenda)	p
Vias Aéreas				
Distância percorrida (metros)	<i>versus</i>	W5G (%)	-0,50829 ^a	0,0186
Vasculatura				
Distância percorrida (% do Previsto)	<i>versus</i>	VV (cm ³)	-0,49130 ^a	0,0148
		VVP (cm ³)	-0,44967 ^a	0,0275

^a N: 21; ^a N: 24; [#] N: 27; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; W5G: Espessura relativa da parede (5ª Geração); AP5G: Atenuação máxima média (5ª Geração); P90: Percentil 90 de densidade; VP: Volume pulmonar; VV: Volume vascular; VVP: Volume vascular periférico

Encontramos correlações negativas moderadas entre distância percorrida e espessura da parede brônquica (W5G), indicando que menores distâncias percorridas no TC6, estiveram associadas a maiores índices de espessamento da parede brônquica nas pequenas vias aéreas (brônquios a partir da quinta geração).

Houve também correlações negativas entre distância percorrida (% do previsto) com volumes vasculares (VV e VVP).

A Tabela 5, mostra os resultados significativos da análise de correlação entre espirometria (valores do teste após uso de broncodilatadores) *versus* TC. Foi utilizado o teste estatístico de Spearman, e os dados completos podem ser visualizados no apêndice 5.

Tabela 5. Análise de correlação linear entre espirometria e dados da tomografia no grupo com DPOC.

Espirometria		Dados Tomográficos (YACTA®)	Dados de correlação (N variável, ver legenda)	p
Vias Aéreas				
CVF pós-BD	<i>versus</i>	Pi10	-0,50556 [‡]	0,0084
		ALGB (mm ²)	0,51685 [‡]	0,0069
		AL5G (mm ²)	0,46849 ^α	0,0322
		DGB (mm ²)	0,53209 [‡]	0,0051
VEF ₁ pós-BD	<i>versus</i>	Pi10	-0,40363 [‡]	0,0409
		ALGB (mm ²)	0,41081 [‡]	0,0371
		AL5G (mm ²)	0,56957 ^α	0,0070
		DGB (mm ²)	0,41451 [‡]	0,0353
		D5G (mm ²)	0,42410 ^α	0,0554
FEF 25-75% pós-BD	<i>versus</i>	AL5G (mm ²)	0,47124 ^α	0,0311
FEF 25-75% (% do previsto)	<i>versus</i>	AL5G (mm ²)	0,43917 ^α	0,0464
		AP5G (mm ²)	0,44683 ^α	0,0423
Enfisema				
CVF pós-BD	<i>versus</i>	VP (cm ³)	0,71522 [#]	0,0001
VEF ₁ /CVF pós-BD	<i>versus</i>	VE (cm ³)	-0,54218 [#]	0,0035
		IE (%)	-0,55350 [#]	0,0027
		DMP (UH)	0,43510 [#]	0,0233
FEF 25-75% pós-BD	<i>versus</i>	IE (%)	-0,48570 [#]	0,0102
FEF 25-75% (% do previsto)	<i>versus</i>	VE (cm ³)	-0,46866 [#]	0,0137

		IE (%)	-0,50467 [#]	0,0073
		DMP (UH)	0,40725 [#]	0,0350
Vasculatura				
CVF pós-BD	<i>versus</i>	VV (cm ³)	0,61594 ^α	0,0014
		VVP (cm ³)	0,51624 ^α	0,0098

^α N: 21; ^α N: 24; ^α N: 26; [#] N: 27; BD: Broncodilatador; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: Relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre a capacidade vital forçada; FEF 25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada; ALGB: Área luminal por geração brônquica; AL5G: Área luminal (5ª Geração); DGB: Diâmetro por geração brônquica; D5G: Diâmetro (5ª Geração); Pi10: Perímetro interno de 10 mm; VP: Volume pulmonar; VE: Volume de enfisema; IE: Índice de enfisema; DMP: Densidade média pulmonar; VV: Volume vascular; VVP: Volume vascular periférico

Foram encontradas correlações positivas moderadas entre todos os parâmetros avaliados na espirometria (CVF pós-BD, VEF₁ pós-BD e FEF 25-75%), quando comparados com diâmetro (DGB, D5G) e área luminal das vias aéreas (ALGB, AL5G). Um fator interessante foi que houve também correlação negativa moderada entre a CVF pós-BD e o VEF₁ pós-BD comparados com Pi10. Esta variável é utilizada para inferir espessamento da parede das vias aéreas, e nossos resultados equivalem a dizer que quanto menores os valores de VEF₁ e CVF, maior o grau de espessamento de paredes brônquicas, e menores os diâmetros das vias aéreas.

Outro achado importante foi a presença de correlação positiva forte entre CVF pós-BD com os volumes pulmonares e vasculares, ambos relacionados ao comprometimento por enfisema. Houve também correlação negativa dos fluxos em pequenas vias aéreas (FEF 25-75%) com IE e VE. Interessante notar que não houve correlação significativa entre VEF₁ e parâmetros do enfisema na TC.

A Tabela 6 mostra os resultados com significância estatística da análise de correlação entre dados da capnografia volumétrica com os dados da TC no grupo com DPOC. Foi aplicado o teste estatístico de Spearman, e os resultados completos da análise estatística estão no apêndice 6.

Tabela 6. Resultados da análise de correlação entre dados da capnografia volumétrica versus TC do grupo com DPOC.

Capnografia volumétrica		Dados Tomográficos	Dados de correlação (N variável, ver legenda)	p
Vias Aéreas				
MV total	<i>versus</i>	EP5G (mm ²)	0,41088 ^Ξ	0,0719
		D5G (mm ²)	0,47267 ^Ξ	0,0353
VD/VT aw	<i>versus</i>	AL5G (mm ²)	0,47311 ^Ξ	0,0351
		AP5G (UH)	0,44211 ^Ξ	0,0510
		EP5G (mm ²)	0,46753 ^Ξ	0,0377
		D5G (mm ²)	0,50811 ^Ξ	0,0222
PeCO ₂	<i>versus</i>	AP5G (UH)	-0,40902 ^Ξ	0,0733
		EP5G (mm ²)	-0,42448 ^Ξ	0,0621
		D5G (mm ²)	-0,40483 ^Ξ	0,0766
ETCO ₂	<i>versus</i>	EPGB (mm ²)	0,43762 ^Ω	0,0287
Vi	<i>versus</i>	DGB (mm ²)	0,41255 ^Ω	0,0404
Ve	<i>versus</i>	DGB (mm ²)	0,40600 ^Ω	0,0440
P3Slp	<i>versus</i>	ALGB (mm ²)	-0,46154 ^Ω	0,0202
		WGB (%)	0,45432 ^Ω	0,0225
		DGB (mm ²)	-0,42448 ^Ω	0,0344
P3Slp/ETCO ₂	<i>versus</i>	ALGB (mm ²)	-0,42077 ^Ω	0,0362
		DGB (mm ²)	-0,41447 ^Ω	0,0394
P3Slp/Ve	<i>versus</i>	ALGB (mm ²)	-0,46385 ^Ω	0,0195
		WGB (%)	0,42893 ^Ω	0,0324
		DGB (mm ²)	-0,45449 ^Ω	0,0225
Frequência cardíaca	<i>versus</i>	Pi10	-0,45000 ^Ω	0,0240
		ALGB (mm ²)	0,46462 ^Ω	0,0193

		AL3G (mm ²)	0,53308 ^Ω	0,0061
		W3G (%)	-0,43846 ^Ω	0,0283
		W4G (%)	-0,40985 ^Ω	0,0419
		W5G (%)	-0,48364 ^Ξ	0,0307
		AP5G (UH)	-0,50977 ^Ξ	0,0217
		EP5G (mm ²)	-0,54230 ^Ξ	0,0135
		DGB (mm ²)	0,41716 ^Ω	0,0380
		D5G (mm ²)	-0,41010 ^Ξ	0,0725
		NB	0,44363 ^Ω	0,0263
Ti	versus	W5G (%)	-0,45957 ^Ξ	0,0415
		AP5G (UH)	-0,51278 ^Ξ	0,0208
		EP5G (mm ²)	-0,50076 ^Ξ	0,0245
		D5G (mm ²)	-0,43498 ^Ξ	0,0553
Te	versus	AL5G (mm ²)	-0,66867 ^Ξ	0,0013
		AP5G (UH)	-0,60000 ^Ξ	0,0052
		EP5G (mm ²)	-0,66315 ^Ξ	0,0014
		D5G (mm ²)	-0,70034 ^Ξ	0,0006

^Ξ N: 20; ^Ω N: 25; MV total: Volume minuto alveolar espontâneo; VD/VT aw: Relação do espaço morto das vias aéreas sobre o volume expirado; PeCO₂: Pressão média do gás carbônico durante a exalação; Vt alv: Volume corrente alveolar; ETCO₂: Nível de dióxido de carbono liberado no final da expiração; Vi: Volume inspirado; Ve: Volume expirado; PSlp3: Slope da fase 3; P3Slp/ETCO₂: Slope da fase 3 normalizado pelo nível de dióxido de carbono liberado no final da expiração; P3Slp/Ve: Slope da fase 3 normalizado pelo nível de dióxido de carbono liberado no final da expiração; FC: Frequência cardíaca; Ti: Tempo inspiratório; Te: Tempo expiratório; ALGB: Área luminal por geração brônquica; AL3G: Área luminal (3ª Geração); AL5G: Área luminal (5ª Geração); Pi10: Perímetro interno de 10 mm; WGB: Espessura relativa da parede por geração brônquica; W3G: Espessura relativa da parede (3ª Geração); W4G: Espessura relativa da parede (4ª Geração); W5G: Espessura relativa da parede (5ª Geração); AP5G: Atenuação máxima média (5ª Geração); EP5G: Espessura da parede (5ª Geração); DGB: Diâmetro por geração brônquica; D5G: Diâmetro (5ª Geração)

Interessante notar que não houve correlação significativa dos valores da VCap com nenhuma das variáveis tomográficas que refletem o acometimento enfisematoso, como VE, IE, VV, VVP, VP, MLD. Contrariamente, houve correlação significativa com diversas variáveis representativas de vias aéreas, tais como o P3Slp, P3Slp/ETCO₂ e P3Slp/Ve, sendo correlação moderada

negativa com diâmetro e área da luz brônquica (ALGB, DGB) e correlações positivas moderadas com espessamento de parede brônquica (WGB). O ETCO_2 obteve correlação positiva moderada com espessura da parede (EPGB). E por fim, houve correlação negativa moderada do PeCO_2 com as variáveis das pequenas vias aéreas, para além da quinta geração brônquica. Além das correlações com diâmetro e espessura da parede, houve também correlação com dados de atenuação máxima e média da quinta geração brônquica (D5G, EP5G e AP5G, respectivamente).

5. DISCUSSÃO

Analizamos os achados quantitativos de TCAR e espirometria em pacientes com DPOC grave e muito grave, e também em um grupo de indivíduos controle. Na comparação entre estes dois grupos, como esperado, houve diferenças entre todas as variáveis analisadas, sobretudo ao se considerar que o grupo de sujeitos controle era significativamente mais jovem (34 anos *versus* 65 anos, $p < 0,001$) e não portador de doenças respiratórias.

Entretanto, apesar de previsíveis, vale a pena detalhar alguns achados. Por exemplo, os parâmetros de enfisema mostram diferenças entre os indivíduos com DPOC e os saudáveis, onde o índice de enfisema (IE) (que relaciona volume de enfisema sobre volume pulmonar), é aproximadamente 210 vezes maior. Em relação aos achados que representam vias aéreas, observamos que a diferença nos índices relativos à espessura das vias aéreas não foi tão impactante quanto para o enfisema, talvez pelo fato de que as medidas de vias aéreas serem feitas por amostragem, enquanto as medidas de enfisema são globalmente realizadas.

Nossos pacientes (todos Gold 3 e 4), apresentaram IE de 21,9%, compatível com o encontrado por Ostridge e colaboradores e Schoeder e colaboradores.^{13,14} O estudo de Schroeder e colaboradores, também buscou investigar associações entre TCQ e medidas de espirometria para avaliação da gravidade em DPOC.¹⁴ Os mesmos autores acima citados, avaliaram a TC quantitativa de 4.062 pacientes do COPDgene e encontraram IE utilizando nível de corte, semelhante ao usado aqui (% voxels com atenuação < -950 UH) entre 18,2% (Gold 3) e 28,1% (Gold 4).¹⁴

Na mesma linha, Ostridge e colaboradores¹³ estudaram pacientes com DPOC de diversas gravidades, buscando correlações entre achados tomográficos por análise automatizada e variáveis da função pulmonar. Os autores descreveram que pacientes com DPOC Gold 3 e 4 mostraram IE de 15,8% e 24,8%, respectivamente.¹³

Nos pacientes com DPOC, a densidade pulmonar média (DMP) foi de -841,3 UH. Em outra análise, Schroeder e colaboradores¹⁴ encontraram DMP entre -865 e -882 UH, em Gold 3 e Gold 4, respectivamente.

A CVF pós-BD apresentou forte e moderada correlação com as variáveis tomográficas representativas de volume pulmonar, volume vascular e volume

vascular periférico (VP, VV e VVP). Isso significa que quanto menor a CVF, menores estes volumes. Cabe ressaltar que no enfisema ocorre redução do volume vascular, na medida em que o comprometimento enfisematoso afeta os capilares pulmonares. Corroborando este achado, encontramos correlações negativas da relação VEF_1/CVF e dos fluxos de pequenas vias aéreas (FEF 25-75%) com índices de enfisema (IE e VE), ao mesmo tempo em que não houve correlação destes índices com VEF_1 . Estes achados são em parte apoiados pelos dados do grande estudo de Schroeder e colaboradores¹⁴ no qual os autores encontraram forte correlação de enfisema (% voxels < -950HU) com VEF_1/CVF e com VEF_1 . Porém, os autores não testaram a CVF. Uma das possíveis explicações para não termos encontrado correlação do VEF_1 com IE neste estudo, além do pequeno número de pacientes, é a homogeneidade do grupo analisado, pois VEF_1 abaixo de 50% do previsto era critério de inclusão para o estudo de da Silva e colaboradores¹², do qual os pacientes foram selecionados. O estudo de Schroeder e colaboradores¹⁴ ao incluir, desde pacientes com espirometria normal até com Gold 4, foi capaz de identificar a forte correlação do enfisema com VEF_1 .

Na análise de correlação entre as variáveis tomográficas que refletem o comprometimento de vias aéreas com os valores que medem fluxo de vias aéreas na espirometria, obtivemos resultados interessantes. Foram detectadas correlações positivas moderadas entre todos os parâmetros avaliados na espirometria (CVF pós-BD, VEF_1 pós-BD e FEF 25-75%) com diâmetro (DGB, D5G) e área luminal das vias aéreas (ALGB, AL5G). Importante mencionar que a quinta geração das vias aéreas corresponde aos brônquios subsegmentares.

Além disso, observou-se moderada correlação negativa entre a CVF pós-BD e o VEF_1 pós-BD com Pi10, variável indicativa de espessamento da parede das vias aéreas de maior calibre. Ou seja, quanto menores os valores de VEF_1 e CVF, maior o grau de espessamento de paredes brônquicas, e menores os diâmetros das vias aéreas. Ostridge e colaboradores descreveram correlações negativas fortes e moderadas da Pi10 com VEF_1/CVF e VEF_1 (% do previsto), respectivamente.¹³ Entretanto, estes autores encontraram apenas fraca correlação negativa com CVF.¹³

Santos e colaboradores,⁵¹ utilizando o mesmo software YACTA® em pacientes com fibrose cística com VEF_1 <50% do previsto, não encontraram

correlações significativas dos parâmetros tomográficos de vias aéreas com variáveis da espirometria. Mesmo com VEF₁ em porcentagem baixa e sendo doenças com fisiopatologia diferentes, vale ressaltar que geralmente em pacientes com fibrose cística, a TC está com muitas alterações enquanto que a espirometria permanece inalterada. Devido ao pequeno número de estudos, esta correlação persiste ainda não compreendida totalmente.

A distância média caminhada no TC6 pelos pacientes com DPOC, foi de 345,3 m e na análise de correlação do TC6 com a TC, a distância caminhada foi a variável mais importante, diferentemente do encontrado no estudo de Ostridge e colaboradores.¹³ Nossa análise, mostrou correlações negativas com parâmetros de vias aéreas que refletem espessura da parede brônquica (W5G). Assim, menores distâncias caminhadas se correlacionaram com maior espessamento de vias aéreas. Ostridge e colaboradores¹³ não encontraram correlações com a distância caminhada no TC6, entretanto descreveram que quanto maior a queda de SpO₂ no TC6, mais enfisema e mais aprisionamento aéreo. Na nossa análise, não houve correlação das variáveis da TC com a SpO₂ final, que nos nossos pacientes foi em média de 87%.

Houve também, correlação moderada negativa com a distância caminhada (% do previsto) com o volume vascular e volume vascular periférico (VV e VVP, respectivamente). Sabemos que em pulmões de pacientes com DPOC, a redução do volume vascular ocorre particularmente no enfisema, situação na qual a destruição de paredes alveolares e de septos alvéolo-capilares, leva à redução do volume vascular. Dentro deste contexto, esperaríamos correlação da distância caminhada também com os marcadores de enfisema, como VE e IE, que no entanto, não foram encontradas.

As correlações negativas entre o número de cigarros fumados por dia e tempo de tabagismo, com as variáveis relacionadas com as vias aéreas aqui encontradas, vão no sentido de reforçar a importância da carga tabágica no grau de lesão de vias aéreas. Quanto maiores os índices de espessamento relativo da parede brônquica (WGB, W3G) e da área luminal de pequenos brônquios (AL3G), menor a carga tabágica.

Em estudo de da Silva,¹² a carga tabágica se correlacionou positivamente com o fenótipo (tomográfico) enfisematoso, ao contrário do fenótipo bronquítico. No caso da amostra aqui estudada, vale ressaltar que todos os pacientes eram

tabagistas, com carga tabágica média muito alta (60 anos-maço), e graves funcionalmente (VEF₁ médio de 1,2 L). Estas características, aliadas ao pequeno tamanho da amostra estudada, podem explicar as poucas correlações encontradas com os índices de enfisema.

A correlação linear negativa entre IMC com os VE e IE, corroboram achados clínicos de outros estudos, que mostram que pacientes com mais enfisema são pacientes com maior tendência à perda de peso. Importante ressaltar, que as correlações das variáveis espirometrias aqui encontradas com IE e VE apoiam os achados comumente encontrados em pacientes com fenótipo enfisematoso, no qual a redução da capacidade vital é sempre expressiva, provavelmente devido ao aprisionamento aéreo. O IMC é inclusive considerado um fator independente de prognóstico para a DPOC.⁵²

Dentre aos achados da capnografia volumétrica, chama a atenção que houve correlações apenas com as variáveis relacionadas às vias aéreas, e nenhuma daquelas representativas de enfisema. São particularmente importantes as correlações encontradas com a pressão expiratória média de CO₂ ao final da expiração (ETCO₂), com o slope da fase 3 do espirograma (P3Slp), com o P3Slp normalizado pela ETCO₂ (P3Slp/ETCO₂) e também com o P3Slp normalizado pelo volume corrente expirado (P3Slp/Ve).

A variável ETCO₂ (mmHg), apresentou correlação moderada positiva com a espessura da parede de geração brônquica (EPGB, p=0,0287). Ou seja, quanto maior a espessura da parede brônquica, maior a ETCO₂. Em estudo que avaliou fenótipos tomográficos da DPOC grave e sua correlação com as variáveis funcionais, da Silva e colaboradores,¹² encontraram ETCO₂ mais elevado nos pacientes que foram classificados como portadores de doença de vias aéreas (em comparação com os enfisematosos).

A variável P3Slp (mmHg/L), apresentou correlações negativas em relação à área luminal por geração brônquica (ALGB, p=0,0202) e diâmetro por geração brônquica (DGB, p=0,0344) e, correlação positiva para espessura por geração brônquica (WGB, p=0,0225). Sendo assim, quanto maior o P3Slp, menos vias aéreas (dilatadas e existentes) e maior o espessamento das mesmas. Os P3Slp normalizados (P3Slp/ETCO₂ e P3Slp/Ve) mostraram correlações semelhantes, sendo moderadas negativas com área luminal por geração brônquica (ALGB) e

diâmetro por geração brônquica (DGB). Além destas, o P3Slp/Ve apresentou correlação positiva para espessura por geração brônquica (WGB, $p=0,0324$).

Para melhor compreensão deste achado, deve-se lembrar que no espirograma da VCap podem ser identificadas três fases: a fase I que corresponde ao espaço morto anatômico; fase II (P2Slp), corresponde à fase de transição: gás das áreas pulmonares proximais e de esvaziamento rápido da CO₂; fase III (P3Slp), fase do platô alveolar: gás dos alvéolos e das áreas de esvaziamento lento. A inclinação do P3Slp é uma característica das curvas de eliminação do gás em um único ciclo respiratório, e evidencia dados importantes sobre o transporte de gás das vias aéreas distais e do parênquima pulmonar (alvéolos). Devido às velocidades convectivas dos gases, muito das pequenas vias aéreas na periferia pulmonar, em conjunto com os espaços aéreos acinares, o mecanismo predominante de transporte de gás é a difusão. Aumentos na inclinação do P3Slp podem representar aumento da resistência à difusão nas regiões distais do pulmão. Com isso, ocorre maior resistência à difusão de gases que pode indicar maior dano nas vias aéreas distais e/ou no parênquima pulmonar.⁵³⁻⁵⁵ Alguns estudos do nosso grupo, avaliaram comportamento da VCap em bronquiectasias associadas ou não à fibrose cística em pacientes com DPOC.^{12,53,54} Em dois deles, onde foi feita comparação de pacientes com bronquiectasias com indivíduos saudáveis, se confirmou que o P3Slp (normalizado ou não) é elevado em comparação aos valores normais.^{53,54} Veronez e colaboradores⁵⁴ mostraram que pacientes com DPOC têm P3Slp semelhantes aos indivíduos com bronquiectasias, e da Silva e colaboradores¹² mostraram que pacientes com DPOC e fenótipo de doença de vias aéreas têm P3Slp maiores que aqueles com fenótipo de enfisema. Ainda, da Silva e colaboradores¹² mostraram que o P3Slp apresentou correlação positiva com espessamento peribrônquico, dilatação brônquica e aprisionamento aéreo. Embora estes achados reforcem a robustez do P3Slp para avaliar vias aéreas, cabe ressaltar que as variáveis tomográficas lá e cá avaliadas são um tanto quanto diferentes. Em da Silva e colaboradores¹² a análise da TC foi visual, ainda que se tenha utilizado escores para tentar quantificar mais objetivamente, e, é claro que, exceto pelo sinal de aprisionamento aéreo - que reflete o que ocorre em pequenas vias aéreas - os demais achados (espessamento parede brônquica e dilatação de vias aéreas) se referem basicamente a vias aéreas de

maior calibre. No presente estudo, por outro lado, as variáveis topográficas refletem o que ocorre em pequenas vias aéreas, e infelizmente, como dito anteriormente, não foi possível fazer a avaliação de aprisionamento aéreo.

Estes dados da literatura fornecem embasamento aos nossos achados e ressaltam o potencial do P3Slp como marcador de envolvimento de vias aéreas, sobretudo daquelas de menor calibre.

Sabe-se que na DPOC, o envolvimento de pequenas vias aéreas é crucial e provavelmente o principal fator responsável pela obstrução ao fluxo aéreo. Sabe-se também que este envolvimento afeta de forma heterogênea os espaços aéreos distais. Essa distribuição heterogênea das regiões comprometidas leva a uma redução de contato entre o CO₂ que atravessa a membrana alvéolo-capilar com o ar renovado que chegou da inspiração anterior.¹⁴

Uma outra variável analisada, a frequência cardíaca (FC), apresentou ligação com praticamente todos os níveis de alteração morfológicas dos pacientes com DPOC. As significâncias estão em Pi10, espessura relativa da parede da 3^a, 4^a, e 5^a geração, atenuação máxima média da 5^a geração, espessura da parede da 5^a geração e diâmetro da 5^a geração, mostrando alta sensibilidade da VCap em relação aos achados clínicos, podendo revelar mudanças significativas antes mesmo de alterações na medida da FC.⁵⁶

Nosso estudo apresentou algumas limitações, tais como o pequeno número de doentes analisados, a natureza retrospectiva, e o fato de os exames terem sido realizados originariamente para outro estudo, o que acarretou uma perda significativa de exames devido à indisponibilidade dos dados em formato compatível com o software YACTA®. A não padronização da realização das TCs fez com que em um número considerável de pacientes não se dispusesse do exame expiração, o que impossibilitou a análise de aprisionamento aéreo na amostra. Este fato pode ter prejudicado os resultados, uma vez que vias aéreas de pequeno calibre (< 2 mm de diâmetro), serem as majoritariamente responsáveis pela limitação ao fluxo aéreo, não puderam ser analisadas adequadamente. As vias aéreas de pequeno calibre, ficam abaixo da resolução da TC quantitativa,^{14,57} exceto pelo sinal de aprisionamento aéreo (diferença na DMP entre a inspiração e a expiração) que não foi possível avaliar adequadamente. O fato de os exames (TC e espirometria) terem sido feitos em locais diferentes, pode ter impactado nos resultados obtidos, embora ambos os

locais (HCFMRP-USP e HC-UNICAMP), sejam serviços de excelência e que realizaram tais exames conforme recomendações da ATS e ERS.

Apesar destas limitações o estudo mostrou resultados interessantes.

Na realidade, o papel da TC como análise quantitativa e automatizada, ainda não está claro na avaliação dos pacientes com DPOC. Principalmente, por ter seu uso ainda limitado devido à indisponibilidade de softwares de custo acessível, ainda não é usado na maior parte dos serviços. Outros estudos com número maior de pacientes e de natureza prospectiva poderão contribuir para aumentar e melhorar o entendimento de qual o real papel deste método na avaliação de gravidade e na fenotipagem dos pacientes com DPOC.

6. CONCLUSÕES

Houve correlação dos achados da TCQ analisada pelo YACTA® com as variáveis da capnografia volumétrica, sobretudo das variáveis tomográficas que representam as vias aéreas, não tendo sido encontradas correlações significativas com nenhuma das variáveis que representam enfisema. Dos achados mais relevantes, há que se destacar as correlações de P3Slp com as variáveis de TCQ, reforçando a importância desta variável capnográfica, representativa de distribuição heterogênea da ventilação nos espaços aéreos.

Achado igualmente importante, foi o encontro de correlações de diversos parâmetros de enfisema e de vias aéreas com dados da espirometria e do TC6.

Estes resultados, vistos em conjunto, fortalecem o potencial da TCQ na análise estrutural das alterações na DPOC, ajudando na quantificação das alterações.

Estes achados ressaltam a importância da análise estrutural automatizada dos pacientes com DPOC graves e muito graves. A avaliação multidimensional do paciente com DPOC pode contribuir para um melhor entendimento da heterogeneidade clínica e funcional destes pacientes, porém, mais estudos são necessários para compreender melhor seu papel neste contexto.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Pôde-se ver nesse estudo a deterioração pulmonar que acomete pacientes portadores de DPOC, usando para isso, dentre outros meios, a capnografia volumétrica e a TCQ. Entretanto, a utilizações dessas duas ferramenteas ainda são bem restritas em boa parte dos centros especializados. A capnografia volumétrica, a pesar de nao-invasiva, baixo custo e fácil realização, precisa de mais e maiores estudos para comprovar a sua real eficácia no assunto em questão, embora tenha se mostrado relevante na avaliação clínica e funcional dos pacientes, podendo ser em um futuro próximo um exame a ser incorporado na rotina dos pacientes portadores de DPOC. Por outro lado, a TCQ apresentou robustez em seus dados, podendo também ser usada na rotina dos mesmos pacientes, entretanto, dado seu alto custo e comm isso baixa disponibilidade, a TCQ talvez não seja, por ora, uma opção viável, sobretudo em países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Brown RH, Brooker A, Wise RA, Reynolds C, Loccioni C, Russo A, et al. Forced Expiratory Capnography and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Breath Res.* 2013;7(1):017108.
2. Wedzicha JÁ, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;49:1600791.
3. Woodruff PG, August A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalized management. *Lancet* 2015;385(9979):1789-1798.
4. Chu JH, Hersh CP, Castaldi PJ, Cho MH, Raby BA, Laird N. Analyzing networks of phenotypes in complex diseases: methodology and applications in COPD. *BMC Syst biol.* 2014;8:78.
5. Fletcher CM. Some recent advances in the prevention and treatment of chronic bronchitis and related disorders with special reference to the effects of cigarette smoking. *Proc R Soc Med.* 1965;58:918-928.
6. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, van der Sluis S, Kyvik KO, Silverman EK, et al. Genetic influences on chronic obstructive pulmonary disease – a twin study. *Respir Med.* 2010;104(12):1890-1895.
7. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit.* 2001;15:164:1419-1424.
8. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1770-1778.

9. Zhou JJ, Cho MH, Castaldi PJ, Hersh CP, Silverman EK, Laird NM. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *AM J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):941-947.
10. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento AO, Perez-Padilla R, Menezes AMB, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2013;40(1):30-37.
11. Menezes AMB, Victora CG, Perez-Padilla R, PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin America cities. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:15.
12. da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *International Journal of COPD* 2016;11:503-513.
13. Ostridge K, Williams NP, Kim V, Harden S, Bourne S, Clarke SC, et al. Relationship of CT-quantified emphysema, small airways disease and bronchial wall dimensions with physiological, inflammatory and infective measures in COPD. *Respir Res*. 2018;19(1):31.
14. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(3):W460-W470.
15. Reyes-García A, Torre-Bouscoulet L, Pérez-Padilla R. Controversies and limitations in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Invest Clin*. 2019;71:28-35.
16. Krol K, Morgan MA, Khurana S. Pulmonary function testing and cardiopulmonary exercise testing: An Overview. *Med Clin N AM* 103(2019) 565-576.

17. Kremer P, Böhm SH, Tusman G. Clinical use of volumetric capnography in mechanically ventilated patients. *J Clin Monit Comput.* 2020;34:7-16.
18. Jaffe MB. Infrared measurement of carbon dioxide in the human breath: “breathe-through” devices from Tyndall to the present day. *Anesth Analg.* 2008;107(3):890-904
19. Jaffe MB. Respiratory Gas Analysis-Technical Aspects. *Anesth Analg.* 2018;1256:839-845.
20. Balogh AL, Petak F, Fodor GH, Tolnai J, Csorba Z, Babik B. Capnogram slope and ventilation dead space parameters: comparison of mainstream and sidestream techniques. *Br J Anaesth.* 2016;117(1):109-117.
21. Verscheure S, Massion PB, Verschurem F, Damas P, Magder S. Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications. *Crit care* 2016 23;20(1):184.
22. Jarenbäck L, Tufvesson E, Ankerst J, Bjermer L, Jonson B. The efficiency index (EFFi), based on volumetric capnography, may allow for simple diagnosis and grading of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 27:13:2033-2039.
23. Lee EN, Kim MJ. Meta-analysis of the effect of a pulmonary rehabilitation program on respiratory muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Asian Nursing Research* 2019;13(1):1-10.
24. Stel HF, Bogaard JM, Rijssenbeek-Nouwens LHM, Solland VT. Multivariable assessment of the 6min walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *AM J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1567-1571.
25. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, O'Donnell DE, Onorato P, Porszasz J, Rabinovich R, Rossiter HB, Singh S, Troosters T, Ward S. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* 2016;47(2):429-460.

26. Joobeur S, Rouatbi S, Latiri I, Sfaxi R, Ben Saad H. Influencing factors of the 6-min walk distance in adult Arab population: a literature review. *Tunis Med.* 2016;94(5):339-348.
27. Nici L, ZuWallack RL. Pulmonary rehabilitation: definition, concept, and history. *Clin Chest Med.* 2014;35(2):279-82.
28. Petousi N, Talbot NP, Pavord I, Robbins PA. Measuring lung function in airways diseases: current and emerging techniques. *Thorax.* 2019;74(8):797-805.
29. Labaki WW, Han MK. Improving Detection of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(Suppl 4):S243-S248.
30. Weinheimer O, Achenbach T, Düber C. Fully automated extraction of airways from ct scans based on self-adapting regional Browning. In: *Proceedings in the Second International Workshop on Pulmonary Image Analysis.*(2009)315-32.
31. Mueller D. Fast Marching Minimal Path Extraction in ITK. 2008 Mar.
32. Achenbach T, Weinheimer O, Biedermann A, Schmitt S, Freudenstein D, Goutham E, Kunz RP, Buhl R, Düber C, Heussel CP. MDCT assessment of airway wall thickness in COPD patients using a new method: correlation with pulmonary function tests. *Eur Radiol.* 2008;18:2731-2738.
33. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson Ho, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2645-2653.
34. Lim JU, Lee JH, Kim TH, Lee JS, Lee SD, Oh YM, et al. Alternative definitions of chronic bronchitis and their correlation with CT parameters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1893-1899.
35. Kim SS, Seo JB, Lee HY, Nevrekar DV, Forssen AV, Crapo JD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: lobe-based visual assessment of volumetric CT by using standard images—comparison with quantitative

- CT and pulmonary function test in the COPD Gene study. *Radiol.* 2013; 266(2):626-635.
36. da Silva, Silvia Maria Doria. Bronquiectasias associadas a DPOC grave: características clínicas, funcionais e estruturais = Bronchiectasis associated with severe COPD : clinical, functional and structural features. 2020. 1 recurso online (101 p.) Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.
37. Weinheimer O, Achenbach T, Bletz C, Düber C, Kauczor HU, Heussel CP. About Objective 3-D Analysis of Airway Geometry in Computerized Tomography. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008;27(1):64-74.
38. Newman DL, Dougherty G, Obaid AA, Hajrasy HA. Limitations of clinical CT in assessing cortical thickness and density. *Phys Med Biol.* 1998;43(3):619-626.
39. Dougherty G, Newman D. Measurement of thickness and density of thin structures by computed tomography: a simulation study. *Med Phys.* 1999;26(7):1341-1348.
40. Kim SS, Jin GY, Li YZ, Lee JE, Shin HS. CT Quantification of Lungs and Airways in Normal Korean Subjects. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):739-748.
41. Vogelmeier C, Augusti A, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Criner G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2021). Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. (Acesso em 06 de Março de 2021).
42. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968.
43. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, McIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117.

44. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1384-7.
45. Achenbach T, Weinheimer O, Buschsieweke C, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section md-ct of the chest by a new and dedicated software. *RoFo* 2004;176:1409–141516.
46. Heussel CP, Herth F, Kappes J, R Hantusch, S Hartlieb, O Weinheimer, et al. Fully-automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography – comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol.* 2009;19(10):2391–2402.
47. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S, Herth F, et al. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice ct scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test. *Chest* 2005;128:3212–3220.
48. Wielpütz MO, Eichinger M, Weinheimer O, Ley S, Mall MA, Wiebel M, et al. Automatic airway analysis on multidetector computed tomography in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging.* 2013;38(2):104-113.
49. Conover WJ.(1999). *Practical Nonparametric Statistics.*3^a ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
50. Fleiss JL.(1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions.* New York:John Wiley & Sons, 2nd ed.
51. Santos MK, Cruvinel DL, Menezes MB, Teixeira SR, Vianna EO, Júnior JE, et al. Quantitative computed tomography analysis of the airways in patients with cystic fibrosis using automated software: correlation with spirometry in the evaluation of severity. *Radiol Bras.* 2016;49(6):351-357.
52. Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, et al. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005–12.

53. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 2010;188(3):263-8.
54. Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:983-9.
55. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO₂ expirograms. *Ann Biomed Eng*. 1994;22(3):293-306.
56. Langan ML, Li FY, Lichtor JL. The impact of capnography monitoring among children and adolescents in the postanesthesia care unit: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(4):385-393.
57. Coxson HO. Quantitative computed tomography assessment of airway wall dimensions: current status and potential applications for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(9):940-5.

Apêndices

Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: Bronquiectasias em Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave: avaliação clínica, microbiológica e funcional
Nome dos responsáveis: Silvia Maria da Silva Doria (Pesquisadora Responsável) / Dra Monica Corso Pereira (Orientadora Responsável)
 Parecer CEP:768/2010

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) apresentam exacerbações (crises que pioram o quadro) frequentes, que resultam em piora da inflamação nos pulmões e podem causar piora da função pulmonar e da evolução da doença.

Os objetivos desta pesquisa são:

- Identificar o número de exacerbações nos últimos três anos;
- Avaliar a frequência de bronquiectasias (dilatações dos brônquios) ou outras alterações na tomografia computadorizada de tórax;
- Avaliar o tipo e a quantidade de bactérias presentes nas secreções pulmonares (escarro);
- Avaliar a função pulmonar por meio de exames;
- Correlacionar a presença e frequência das exacerbações com os outros parâmetros (função pulmonar, tomografia, bactérias no escarro).

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a responder a dois questionários e realizar os seguintes exames: espirometria (sem e com broncodilatador), teste de caminhada de 6 minutos, capnografia volumétrica, coleta de amostras de escarro e Tomografia Computadorizada de Tórax (sem contraste).

Após aceitação em participar do estudo, serão aplicados os questionários [Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) e questionário de vias aéreas 20 ("Airways Questionnaire 20" – AQ20)] que têm perguntas sobre sintomas e qualidade de vida, e levam cerca de 15 minutos para ser respondidos. Para avaliação do grau de cansaço e falta de ar será aplicada a Escala *Medical Research Council (MRC)*, que leva no máximo dois minutos.

Será então agendada uma data para realização dos exames propostos.

A espirometria e a capnografia são exames de função pulmonar, onde você fará manobras de respiração com os lábios em torno de um bocal. Para o teste de caminhada de seis minutos você caminhará em um corredor de 30 metros, plano, e serão avaliados: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio (por meio de oxímetro, que é um sensor colocado em torno no dedo da mão), distância caminhada e grau de cansaço/falta de ar.

O tempo estimado para se realizar todos estes exames é de aproximadamente 1 hora.

Você coletará amostras de escarro (por tosse, espontaneamente), que serão enviadas ao laboratório.

Será agendada uma data para realização de tomografia de tórax. O exame será feito no Hospital Estadual de Sumaré, em data combinada conforme sua disponibilidade. O exame não usa contraste endovenoso, e leva em torno de 15 minutos para ser realizado.

Os exames de função pulmonar, os questionários e os exames de escarro serão repetidos uma vez por ano, por dois anos.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se não conseguir fazer os exames propostos (espirometria, capnografia ou teste de caminhada).

Toda a pesquisa será realizada de forma não-invasiva visando não causar desconforto ou colocar você sob riscos previsíveis; todos os exames são feitos rotineiramente no acompanhamento destes doentes, em ambiente hospitalar e sob supervisão direta da pesquisadora. Caso haja algum desconforto durante a realização de algum dos exames, você deverá comunicar ao pesquisador para que possam ser tomadas as devidas providências.

Benefícios:

Os benefícios esperados para você são: caracterizar melhor sua doença o que permitirá um cuidado mais individualizado. Os resultados poderão contribuir para o entendimento da doença em toda população, o que deve resultar em melhor cuidado e tratamento dos pacientes com DPOC grave.

Acompanhamento e assistência:

Após a sua inclusão no projeto você será acompanhado/a por dois anos. Caso haja necessidade de outra intervenção (médica, nutricional, fisioterápica) as providências necessárias serão tomadas junto à equipe de Pneumologia, dentro do serviço e ambulatório nos quais você é habitualmente acompanhado/a.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Os resultados da pesquisa serão apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa, os dados coletados só serão utilizados para propósitos de publicação científica ou educativa.

Ressarcimento:

Informamos que sua participação neste estudo não implicará em nenhum tipo de ressarcimento financeiro. Você não receberá qualquer valor em dinheiro, e os exames e procedimentos realizados são de responsabilidade das instituições (Unicamp e Hospital Estadual de Sumaré).

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

Pesquisadora Responsável: Ft. Silvia Maria da Silva Doria, Endereço Profissional: Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-888 (Ambulatório de Pneumologia e Doenças do Tórax / Laboratório de função pulmonar – HC-Unicamp), Telefone para contato: (19) 3521-7706 / (19) 35217948/ (19) 991504237, email: sj_doria@yahoo.com.br.

Orientadora Responsável: Dra Monica Corso Pereira, Endereço Profissional: Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-888 (Ambulatório de Pneumologia e Doenças do Tórax – HC-Unicamp), Telefone para contato: (19) 35217706 / 35217907, email: corso@mpcnet.com.br.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Telefone de contato do participante:

HC: _____

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Apêndice 2: Distribuição dos valores médios das variáveis demográficas e funcionais dos pacientes com DPOC grave e muito grave.

Gênero (1-Masc., 2-Fem.)	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	Média	DP
Idade	58	69	64	75	63	63	73	65	77	59	62	48	57	73	60	74	64	79	54	74	58	54	64	65	63	60	64	64,4	7,8
Cigarras/dia	6	60	40	20	20	20	40	30	60	40	30	20	20	40	30	10	4	20	60	6	60	40	30	40	40	20	31,0	17,0	
Quant. Tempo	40	30	40	33	50	45	58	20	15	43	45	30	15	50	47	50	50	50	41	25	40	43	50	35	40	45	39,6	11,3	
Anos/mapa	12	90	80	33	50	45	135	30	45	86	67,5	30	20	100	70,5	25	10	50	123	7,5	120	86	75	70	80	45	60,3	34,4	
IMC	22,7	34,2	18,4	33,2	29	29,1	29,2	23,3	26,7	26,6	37,3	23,7	30	36,3	29,7	18,7	21	25,2	29,7	41,6	36,1	24,3	26,7	33,7	18	32,4	28,3	6,1	
CVF pós-BD	1,95	1,32	1,81	1,84	1,97	2,22	1,92	2,75	1,89	1,17	2,26	3,4	2,32	1,87	2,43	0,92	1,17	1,5	2,26	1,77	2,71	2,72	3,26	1,84	1,24	1,7	2,0	0,6	
CVF % pós-BD	74	51	45	50	49	53	55	70	53	45	72	87	50	52	52	39	47	74	69	45	57	59	74	56	49	66	57,4	12,0	
VEF1 pós-BD	1,31	1,16	1	1,36	1,55	1,24	0,97	1,74	0,96	0,6	1,09	2,04	1,19	1	1,43	0,39	0,61	0,81	1,19	1,44	1,82	1,46	2,5	1,23	0,65	1,3	1,2	0,5	
VEF1 % predito pós-BD	61	57	31	48	49	38	36	56	35	28	44	64	32	36	39	21	31	52	45	49	49	40	73	48	32	62	44,5	12,7	
VEF1/CVF pós-BD	67,4	0,87	0,55	0,73	0,78	0,56	0,5	0,63	0,51	0,51	48,2	60,1	0,51	53,4	0,59	42,4	0,52	0,54	0,52	81,7	0,67	0,53	76,5	0,66	0,52	0,76	17,0	28,4	
FEF 25-75 pré-BD	0,7	1,08	0,41	0,86	1,4	0,47	0,39	0,88	0,38	0,24	0,66	1,48	0,56	0,43	0,57	0,21	0,23	0,35	0,44	0,95	0,93	0,53	2,5	0,58	0,24	0,89	0,7	0,5	
FEF 25-75% pós-BD	0,81	1,64	0,49	0,96	1,44	0,55	0,33	0,8	0,43	0,28	0,43	1,21	0,54	0,42	0,69	0,15	0,29	0,34	0,51	1,77	1,01	0,62	2,07	0,71	0,24	1,07	0,8	0,5	
Distância Percorrida	378	273	542	415	353	240	355	421	265	480	232	366	500	270	445	180	257	324	323	300	300	380	415	370	333	262	345,3	89,0	
Distância predita	531,47	408,31	530,77	402,33	478,94	502,18	393,88	483,49	407,6	505,26	426,04	593,84	567,29	377,87	560,2	233,5	504,02	394,96	518,08	379,55	540,85	595,24	532,72	438,4	525,65	469,71	473,4	83,3	
% do Previsto	141	150	98	97	136	209	111	116	154	105	184	162	113	140	126	130	196	122	160	127	180	157	128	118	158	179	142,2	30,4	
SpO ₂ 6 minutos	93	91	82	95	96	91	87	87	88	86	86	92	90	83	89	75	77	90	94	81	98	77	96	92	93	87	87,5	7,5	
MVtot	4,1	5,9	4,1	6,4	12,0	7,0	6,0	13,3	10,9	6,5	11,0	4,2	6,8	9,1	7,3	3,4	4,5	4,4	8,6	11,5	7,1	12,6	5,7	11,6	8,4	13,1	7,9	3,2	
MV vlt	2,8	4,7	3,0	4,2	8,1	5,1	4,0	7,8	6,4	5,0	6,3	3,2	5,0	7,0	5,2	2,3	2,7	3,0	7,2	7,9	4,7	6,8	5,1	6,5	6,0	9,6	5,7	2,2	
RRtotal	16,4	11,6	10,9	17,9	24,5	12,5	21,7	27,4	12,8	13,2	19,3	14,3	13,7	18,9	13,2	16,0	16,7	13,4	15,9	25,5	24,0	21,2	7,1	20,6	16,5	23,9	17,0	5,9	
Vdsw	79,6	305,2	95,3	122,5	157,4	151,8	96,2	197,3	194,4	109,8	131,5	80,8	142,2	179,3	145,8	68,1	99,0	101,7	181,7	142,0	98,9	178,1	133,8	156,8	152,0	140,1	131,5	36,0	
Vd/Vtsw	0,31	0,21	0,25	0,34	0,32	0,28	0,34	0,41	0,23	0,22	0,23	0,28	0,29	0,22	0,28	0,33	0,36	0,31	0,27	0,31	0,34	0,30	0,17	0,28	0,30	0,26	0,3	0,1	
VCO2	81,6	167,8	100,6	134,7	228,8	140,1	103,7	195,9	216,8	203,4	243,8	104,8	179,0	224,0	169,9	73,2	78,5	91,6	213,9	308,0	179,0	183,9	178,4	270,6	179,4	231,4	172,1	62,2	
PecCO2	18,9	25,5	22,5	17,6	16,6	17,9	15,3	12,1	18,0	24,7	19,9	21,3	23,6	22,6	21,4	19,1	15,7	18,4	18,3	23,4	18,5	13,3	28,8	20,6	17,9	16,9	19,6	3,8	
ETCO2	35,4	37,3	37,4	34,9	28,2	29,6	28,1	28,0	30,6	46,8	32,4	32,7	38,4	37,4	35,8	40,6	33,1	33,8	32,8	40,8	38,0	22,8	39,5	32,9	31,8	30,0	34,2	5,1	
Vi	280,5	463,2	401,9	312,1	483,2	452,8	282,0	470,0	801,5	484,1	547,0	346,3	481,9	804,2	542,2	204,6	283,2	314,6	572,9	448,2	284,4	568,7	714,7	515,6	458,6	527,6	466,9	162,1	
Ve	258,7	506,8	387,0	362,6	500,0	352,4	279,3	483,2	852,9	500,1	586,9	276,3	484,8	851,2	554,4	219,9	272,5	322,7	599,4	464,5	274,2	600,7	731,9	551,3	500,4	566,1	482,2	171,7	
VCO2	5,5	14,4	9,8	7,8	9,4	10,8	4,6	6,9	16,8	15,1	12,8	6,1	12,7	21,1	13,0	4,7	4,6	6,5	12,5	11,8	5,6	8,7	23,5	12,1	9,9	10,5	10,7	4,9	
P25ip	388,03	468,58	381,81	341,55	225,36	167,88	294,21	136,70	121,60	331,37	232,24	633,44	282,15	151,07	208,16	524,62	275,50	236,50	175,23	346,22	366,15	113,68	368,04	201,06	188,84	177,17	280,3	136,0	
P35ip	73,60	17,64	43,20	30,25	14,94	25,06	46,85	36,81	22,39	49,77	23,19	34,55	29,34	23,26	30,45	116,32	89,30	61,41	26,55	34,68	72,57	14,71	8,99	22,59	30,41	26,81	38,7	25,3	
P35ip/EnCO2	2,078	0,472	1,159	0,867	0,530	0,846	1,698	1,314	0,724	1,065	0,717	1,056	0,784	0,823	0,849	2,888	2,694	1,815	0,810	0,851	1,910	0,644	0,227	0,687	0,957	0,893	1,1	0,7	
P35ip/Ve	0,284	0,035	0,112	0,083	0,030	0,045	0,168	0,076	0,026	0,100	0,040	0,125	0,061	0,027	0,055	0,529	0,328	0,190	0,044	0,075	0,265	0,024	0,012	0,041	0,061	0,047	0,1	0,1	
Vt vlt s	177,8	403,8	284,3	234,8	337,3	417,5	189,2	285,0	659,3	383,2	438,6	229,9	370,4	682,5	418,6	146,3	175,8	229,6	486,3	313,6	194,2	428,6	697,6	415,3	364,4	407,6	358,9	150,4	
PULSO	73,1	100,2	82,9	63,6	66,4	68,5	76,5	80,6	85,9	92,2	79,3	91,1	77,3	78,3	79,8	71,2	80,9	76,1	66,6	77,2	66,7	98,8	85,7	73,7	90,1	72,3	80,1	18,1	
SpO2	92,3	96,0	91,7	96,0	97,8	95,2	93,9	94,6	95,0	83,6	93,5	90,8	95,0	94,3	96,0	82,0	93,6	93,5	96,7	91,0	94,5	89,8	96,5	95,7	96,0	96,8	93,7	3,7	
Ti	1,32	1,97	2,46	1,50	1,15	1,94	1,05	1,01	1,56	1,34	1,19	1,54	1,95	1,64	1,66	1,03	1,41	1,46	1,78	1,84	0,94	1,13	3,01	1,06	1,26	0,93	1,5	0,5	
Te	2,28	3,20	3,17	1,86	1,31	2,75	1,76	1,17	3,17	3,28	1,98	2,71	2,44	3,98	2,87	2,68	2,19	3,14	1,97	1,32	1,52	1,61	5,89	1,88	2,40	1,54	2,5	1,0	

Apêndice 3: Análise de correlação entre dados clínicos *versus* as variáveis tomográficas.

Variáveis Clínicas X Tomografia Computadorizada yacta (N=21a, 24a, ou 26a, ou 27#)																
	ERP83_B	ERP8	P110	ALGB	AL3G	AL4G	AL5G	WGB	W3G	W4G	W5G	APGB	AP3G	AP4G	AP5G	
Idade (a)	0.15037#	0.13192#	0.25792#	-0.03288#	-0.16407#	0.01165#	-0.05683#	0.07999#	0.09522#	0.09390#	0.23617#	-0.03151#	0.08460#	-0.01747#	0.23805#	
(b)	0.4634	0.5206	0.2033	0.8733	0.4232	0.9550	0.8064	0.6977	0.6436	0.6482	0.3027	0.8785	0.6811	0.9325	0.2968	
Cigarro/dia (a)	-0.20011#	-0.16077#	-0.28413#	0.25284#	0.32945#	0.03958#	-0.32380#	-0.41196**	-0.43891**	-0.15277#	-0.32942#	0.01499#	-0.23950#	0.05752#	-0.37031#	
(b)	0.3270	0.4327	0.1595	0.1466	0.1003	0.8478	0.1522	0.0365	0.0249	0.4562	0.1448	0.9421	0.2386	0.7802	0.0985	
Quant. Tempo (a)	0.20583#	0.28009#	0.43856**#	-0.27445#	-0.47476**	0.15262#	-0.23830#	0.15190#	0.16894#	0.15627#	0.16171#	-0.26376#	-0.15446#	-0.01931#	-0.00654#	
(b)	0.3131	0.1658	0.0250	0.1748	0.0143	0.4567	0.2982	0.4588	0.4084	0.4459	0.4837	0.1929	0.4512	0.9254	0.9775	
Anos/Maço (a)	-0.14200#	-0.03491#	-0.14474#	0.15535#	0.13653#	0.03577#	-0.37041#	-0.34411#	-0.33430#	-0.06642#	-0.25268#	-0.09991#	-0.31583#	0.06536#	-0.34525#	
(b)	0.4890	0.8655	0.4805	0.4486	0.5060	0.8623	0.0984	0.0852	0.0951	0.7472	0.2691	0.6272	0.1160	0.7511	0.1253	
IMC (a)	0.08684#	0.20339#	-0.19631#	0.03112#	0.03899#	0.13377#	0.42495**#	0.20438#	0.17305#	0.24123#	0.45224**#	0.01300#	0.06669#	0.15014#	0.35206#	
(b)	0.6310	0.3190	0.3365	0.8800	0.8500	0.5147	0.0548	0.3166	0.3979	0.2352	0.0396	0.9498	0.7462	0.4641	0.1175	
BODE (a)	-0.00455#	-0.10769#	-0.16135#	-0.14930#	0.19665#	-0.02626#	-0.16035#	0.16155#	-0.22154#	-0.11623#	-0.00431#	-0.03780#	0.05775#	-0.00805#	-0.08942#	
(b)	0.9824	0.6006	0.4310	0.4652	0.3381	0.8987	0.4875	0.4304	0.2767	0.5618	0.9852	0.8545	0.7793	0.9689	0.6969	
	EPGB	EP3G	EP4G	EP5G	DGB	D3G	D4G	D5G	NB	VV	VVP	VP	VE	IE	DMP	P90
Idade (a)	-0.07106#	-0.06583#	-0.01260#	0.08856#	-0.01714#	-0.14506#	-0.01356#	0.09452#	-0.20062#	-0.52400**	-0.38336#	-0.35577#	-0.13093#	0.00260#	0.01484#	0.04314#
(b)	0.7301	0.7494	0.9513	0.7027	0.9338	0.4795	0.9476	0.6836	0.3258	0.0086	0.0644	0.0686	0.5151	0.9897	0.9414	0.8308
Cigarro/dia (a)	-0.14793#	-0.37878#	-0.06185#	-0.41731**	0.23722#	0.03647#	0.04436#	-0.35061#	0.42895**#	0.17780#	0.15269#	0.37522#	0.12372#	0.00827#	0.01684#	-0.08120#
(b)	0.4717	0.0564	0.7641	0.0598	0.2433	0.8596	0.8296	0.1192	0.0288	0.4059	0.4763	0.0538	0.5387	0.9673	0.9336	0.6872
Quant. Tempo (a)	-0.12917#	-0.02104#	-0.08462#	0.11082#	-0.25721#	-0.26979#	-0.14042#	-0.08662#	-0.26574#	-0.26645#	-0.23277#	-0.02246#	0.03477#	0.13284#	-0.04048#	-0.01586#
(b)	0.5294	0.9167	0.6811	0.6525	0.2046	0.1510	0.4939	0.7079	0.1695	0.2082	0.2737	0.9115	0.8633	0.5089	0.8411	0.9375
Anos/Maço (a)	-0.23381#	-0.32017#	-0.05536#	-0.30284#	0.10669#	-0.03220#	0.05588#	-0.32617#	0.34280#	0.09477#	0.05279#	0.38020#	0.07335#	-0.02204#	0.05534#	-0.06908#
(b)	0.2503	0.1108	0.7882	0.1821	0.6040	0.8759	0.7863	0.1490	0.0665	0.6596	0.8065	0.0504	0.7162	0.9131	0.7840	0.7321
IMC (a)	0.22146#	0.37952#	0.35420#	0.48434**#	0.12651#	0.41055**#	0.32106#	0.45931**#	-0.25556#	0.38790#	0.32912#	0.02667#	-0.51960**	-0.54213**	0.61692**#	0.53062**#
(b)	0.2769	0.0558	0.0758	0.0261	0.5316	0.0372	0.1068	0.0362	0.2076	0.0611	0.1163	0.8942	0.0055	0.0035	0.0006	0.0044
BODE (a)	0.16601#	-0.18043#	-0.05450#	-0.17306#	-0.07425#	0.13508#	0.02612#	-0.15303#	0.00823#	0.19533#	0.10888#	0.03058#	0.02373#	0.04597#	-0.01530#	0.06557#
(b)	0.4176	0.3778	0.7914	0.4531	0.7185	0.5106	0.8992	0.5078	0.9682	0.3603	0.6125	0.8796	0.9065	0.8199	0.9396	0.7452

Apêndice 4: Análise de correlação entre dados do teste de caminhada *versus* as variáveis tomográficas do grupo doente.

TC6 X TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA yacta (N=18\$, ou 21a, ou 22€, ou 23I, ou 24a, ou 26€, ou 27#)																
	ERP8_8	ERP8	Pt10	ALGB	AL3G	AL4G	AL5G	WGB	W3G	W4G	W5G	APGB	AP3G	AP4G	AP5G	
Distância percorrida (a)	-0.26847#	-0.26120#	-0.30506#	0.16860#	0.05062#	-0.01865#	0.06370a	-0.15940#	-0.12380#	-0.16322#	-0.50829*#	0.08379#	-0.23871#	-0.20691#	-0.37622a	
(b)	0.1848	0.1974	0.1297	0.4103	0.8060	0.9280	0.7838	0.4367	0.5468	0.4256	0.0186	0.6840	0.2402	0.3105	0.0928	
Distância predita (a)	-0.31966#	-0.34610#	-0.32171#	0.24991#	0.30803#	0.12209#	0.15070a	0.28005#	-0.27453#	-0.30306#	-0.55278*#	-0.03590#	-0.20137#	-0.16239#	-0.45195*#	
(b)	0.1114	0.0833	0.1090	0.2182	0.1258	0.5524	0.5144	0.1659	0.1747	0.1323	0.0094	0.8618	0.3239	0.4280	0.0397	
% do previsto (a)	-0.01880#	0.03146#	-0.08376#	-0.08034#	-0.19248#	-0.13133#	-0.07340a	0.12036#	0.10085#	0.10330#	-0.15330a	0.13231#	-0.05846#	-0.06530#	-0.09351a	
(b)	0.9274	0.8787	0.6841	0.6964	0.3462	0.5225	0.7519	0.5581	0.6240	0.6155	0.5071	0.8618	0.3239	0.4280	0.0397	
SpO2 em 6 seg. (a)	0.11479I	0.09480I	0.17813I	-0.09698I	-0.27214I	-0.23738I	0.07808I	-0.11458I	-0.03513I	0.06584I	0.07032I	-0.23701I	-0.13558I	-0.04651I	-0.12300I	
(b)	0.6020	0.6670	0.4161	0.6598	0.2090	0.2754	0.7581	0.6027	0.8736	0.7653	0.7816	0.2762	0.5374	0.8331	0.6268	
Borg 6 (a)	0.13145#	0.21650#	-0.06139#	-0.10024#	0.18660#	-0.04268#	-0.02501a	0.24057#	0.22024#	0.12787#	0.08063a	0.36730#	0.32568#	0.05792#	-0.04014a	
(b)	0.5221	0.2881	0.7658	0.6261	0.3614	0.8360	0.9143	0.2365	0.2796	0.5336	0.7283	0.0649	0.1045	0.7787	0.8629	
	EPGB	EP3G	EP4G	EP5G	DGB	D3G	D4G	D5G	NB	VV	VVP	VP	VE	IE	DMP	P90
Distância percorrida (a)	-0.03427#	-0.1536#	-0.18891#	-0.31375a	0.19918#	-0.09091#	-0.12935#	-0.07229a	0.16781#	-0.21502a	-0.23099#	0.20519#	0.32061#	0.22373#	-0.39682#	-0.44984*#
(b)	0.8680	0.4397	0.3554	0.1661	0.3293	0.6587	0.5289	0.7555	0.4126	0.3130	0.2775	0.3045	0.1030	0.2619	0.0404	0.0186
Distância predita (a)	0.00482#	-0.06726#	-0.15300#	-0.29168a	0.22819#	0.13110#	-0.03151#	-0.13602a	0.31395#	0.28460#	0.19259#	0.40064**#	0.35043#	0.22198#	-0.28371#	-0.25156#
(b)	0.9814	0.7441	0.4555	0.1995	0.2622	0.5232	0.8785	0.5566	0.1183	0.1777	0.3673	0.0341	0.0371	0.2658	0.1515	0.2056
% do previsto (a)	0.10157#	-0.14348#	-0.05789#	-0.19315a	-0.00582#	-0.20880#	-0.10310#	-0.03189a	-0.09918#	-0.49130*#	-0.44967*#	-0.07631#	0.11538#	0.13240#	-0.26722#	-0.33064#
(b)	0.9814	0.7441	0.4555	0.1995	0.2622	0.5232	0.8785	0.8909	0.6298	0.0148	0.0275	0.7052	0.5666	0.5103	0.1778	0.0921
SpO2 em 6 seg. (a)	-0.11078I	-0.12809I	-0.08088I	0.07784I	-0.18301I	-0.30756I	-0.31970I	0.02123I	0.10891I	-0.16190E	-0.21700E	0.12976#	-0.03919#	-0.06261#	-0.04792#	-0.15353#
(b)	0.6148	0.5603	0.7137	0.7588	0.4032	0.1534	0.1370	0.9334	0.6208	0.4716	0.3320	0.5456	0.8557	0.7713	0.8240	0.4738
Borg 6 (a)	0.23333#	0.36722#	-0.19088#	-0.02942a	-0.05918#	0.28683#	-0.00278#	-0.08870a	-0.05482#	-0.25310#	0.10786#	-0.13858#	-0.22922#	-0.22821#	0.25238#	0.27535#
(b)	0.2513	0.0650	0.3503	0.8993	0.7740	0.1554	0.9892	0.7022	0.7903	0.2328	0.6159	0.4906	0.2501	0.2523	0.2041	0.1645

Apêndice 5: Análise de correlação linear entre dados da tomografia e parâmetros da espirometria.

Espirometria X Tomografia Computadorizada yacta (N=21a, ou 24a ou 26a, ou 27a)																
	ERPB3_8	ERPB	P110	ALGB	AL3G	AL4G	AL5G	WGB	W3G	W4G	W5G	APGB	AP3G	AP4G	AP5G	
CVF pós-BD (a)	-0.36326#	-0.35364#	-0.50556**	0.51685**	0.21892#	0.21523#	0.46849**	-0.36078#	-0.05062#	-0.20517#	-0.21805#	0.02189#	-0.08073#	-0.06362#	-0.04352#	
(b)	0.0681	0.0763	0.0084	0.0089	0.2826	0.2910	0.0322	0.0702	0.8060	0.3147	0.3469	0.9155	0.6950	0.7575	0.8514	
CVF % previsto (a)	0.09538#	0.15356#	0.15624#	-0.16171#	-0.04068#	0.10670#	0.02209#	0.29783#	0.20957#	0.08757#	0.17019#	0.24171#	0.13846#	0.18085#	0.22599#	
(b)	0.6430	0.4539	0.4459	0.4300	0.8436	0.6039	0.9243	0.1395	0.3042	0.6706	0.4608	0.2342	0.5000	0.3786	0.3246	
VEF1 pós-BD (a)	-0.27980#	-0.22429#	-0.40363**	0.41081**	0.24695#	0.29615#	0.56957**	-0.24495#	-0.04549#	-0.17779#	0.01886#	0.17924#	0.13409#	-0.03523#	0.22424#	
(b)	0.1682	0.2707	0.0409	0.0371	0.2239	0.1418	0.0070	0.2278	0.8253	0.3849	0.9353	0.3810	0.5137	0.8643	0.3285	
VEF1 % previsto (a)	0.01232#	0.02603#	0.04964#	0.15748#	-0.07087#	0.19683#	0.34613#	-0.16521#	0.17528#	-0.03990#	0.17697#	0.05717#	0.08114#	0.02294#	0.30764#	
(b)	0.9524	0.8996	0.8097	0.4423	0.7308	0.3277	0.1243	0.4199	0.3917	0.8465	0.4428	0.7815	0.6936	0.9114	0.1749	
VEF1/ CVF pós-BD (a)	0.01061#	0.06747#	0.01746#	0.10099#	0.13834#	0.22945#	0.29148#	-0.08081#	0.05786#	-0.06866#	0.23617#	0.23862#	0.23725#	0.01541#	0.38959#	
(b)	0.9590	0.7433	0.9325	0.6235	0.4972	0.2595	0.1998	0.6947	0.7789	0.7826	0.3027	0.2404	0.2432	0.9405	0.0809	
FEF 25/75 pós-BD (a)	-0.10534#	-0.07698#	-0.22083#	0.28078#	0.22845#	0.21930#	0.47124**	-0.14178#	0.03699#	-0.13618#	0.15112#	0.30175#	0.26094#	-0.01573#	0.30669#	
(b)	0.6086	0.7086	0.2781	0.1647	0.2616	0.2818	0.0311	0.4896	0.8500	0.50711	0.5132	0.1288	0.1979	0.9392	0.1763	
FEF 25/75 % previsto (a)	0.05614#	0.06680#	-0.01883#	0.10953#	0.05203#	0.15690#	0.43917**	-0.02465#	0.12083#	-0.04041#	0.32433#	0.23139#	0.23378#	0.03799#	0.44683**	
(b)	0.7853	0.7484	0.9273	0.5943	0.8007	0.4352	0.0464	0.9049	0.5566	0.8446	0.1515	0.2554	0.2504	0.8538	0.0423	
	EPGB	EP3G	EP4G	EP5G	DGB	D3G	D4G	D5G	NB	VV	VVP	VP	VE	IE	DMP	P90
CVF pós-BD (a)	0.05581#	0.18410#	-0.05051#	0.10509#	0.53209**	0.21901#	0.14051#	0.27767#	0.20308#	0.61594**	0.51624**	0.71522**	0.31119#	0.12833#	-0.13550#	-0.19456#
(b)	0.7896	0.3680	0.8064	0.6503	0.0051	0.2824	0.4936	0.2230	0.3197	0.0014	0.0098	0.0001	0.1141	0.5235	0.5004	0.3308
CVF % previsto (a)	0.23137#	0.35870#	0.20573#	0.30147#	-0.04379#	0.11775#	0.25381#	0.25708#	-0.18639#	-0.13969#	-0.18649#	-0.36752#	-0.24969#	-0.23238#	0.20797#	0.29186#
(b)	0.2554	0.0719	0.3133	0.1842	0.8318	0.5667	0.2109	0.2606	0.3619	0.5151	0.3829	0.0583	0.2091	0.2435	0.2979	0.1396
VEF1 pós-BD (a)	0.00620#	0.31247#	0.00172#	0.29327#	0.41451**	0.29384#	0.21282#	0.42410**	0.24243#	0.37274#	0.21735#	0.30142#	-0.14628#	-0.28448#	0.21586#	0.11286#
(b)	0.9780	0.1202	0.9933	0.1970	0.0353	0.1451	0.2966	0.0554	0.2328	0.0728	0.3076	0.1265	0.4666	0.1504	0.2795	0.5752
VEF1 % previsto (a)	-0.23720#	0.25969#	0.02899#	0.30131#	0.06081#	-0.04404#	0.10290#	0.25326#	0.02055#	0.08954#	0.03032#	-0.13366#	-0.20752#	-0.24904#	0.18407#	0.13419#
(b)	0.2433	0.1998	0.8882	0.1844	0.7679	0.8308	0.6169	0.2680	0.9206	0.6435	0.8882	0.5066	0.2990	0.2103	0.3581	0.5046
VEF1/ CVF pós-BD (a)	-0.17306#	0.22587#	0.02485#	0.32517#	0.04454#	0.15767#	0.14474#	0.32823#	0.16781#	-0.10462#	-0.21257#	-0.33741#	-0.54218**	-0.55358**	0.43510**	0.34082#
(b)	0.3978	0.2672	0.9041	0.1504	0.8290	0.4417	0.4805	0.1463	0.4126	0.6286	0.3186	0.0852	0.0035	0.0027	0.0233	0.0819
FEF 25/75 pós-BD (a)	-0.02962#	0.28153#	-0.00103#	0.26837#	0.26181#	0.27358#	0.16789#	0.32693#	0.18200#	0.22573#	0.08065#	-0.06015#	-0.39420#	-0.48578**	0.38628#	0.27561#
(b)	0.8858	0.1635	0.9960	0.2395	0.1964	0.1763	0.4123	0.1480	0.3735	0.2889	0.7060	0.7657	0.0419	0.0102	0.0466	0.1641
FEF 25/75 % previsto (a)	-0.07377#	0.29369#	0.05365#	0.39510#	0.07998#	0.13674#	0.14283#	0.37614#	0.04554#	0.07714#	-0.04689#	-0.29135#	-0.46866**	-0.50467**	0.40725**	0.34643#
(b)	0.7202	0.1453	0.7943	0.0763	0.6977	0.5054	0.4864	0.9029	0.8252	0.7201	0.8285	0.1404	0.0137	0.0073	0.0350	0.0767

Apêndice 6: Resultados da análise de correlação entre dados da capnografia volumétrica versus TC do grupo doente, analisada pelo programa YACTA®.

Capnografia Volumétrica X Tomografia Computadorizada yacta (N=20E, ou 23X, ou 25Q, ou 26W)																
	ERP3	ERP	P10	ALGB	AL3G	AL4G	AL5G	WGB	W3G	W4G	W5G	APGB	AP3G	AP4G	AP5G	
MV Total (a)	-0.28846Q	-0.26895Q	-0.28846Q	-0.23769Q	0.26462Q	0.23240Q	0.36696E	-0.18196Q	-0.18154Q	-0.23437Q	0.16948E	-0.08846Q	-0.10538Q	-0.13615Q	0.27519E	
(b)	0.1620	0.1943	0.1620	0.2526	0.2012	0.2636	0.1068	0.3840	0.3851	0.2595	0.4777	0.8741	0.6161	0.5184	0.2403	
MV Alveolar Total (a)	-0.26000Q	-0.26203Q	-0.27538Q	0.32308Q	0.26077Q	0.18584Q	0.23467E	-0.20542Q	-0.18846Q	-0.26939Q	0.13765E	-0.01154Q	-0.06638Q	-0.14077Q	0.14586E	
(b)	0.2694	0.1720	0.1827	0.1152	0.2080	0.3738	0.3180	0.3246	0.3670	0.1928	0.5628	0.9563	0.8502	0.5021	0.5365	
VD/VT zw (a)	0.04848Q	0.00423Q	0.05462Q	-0.25385Q	-0.12789Q	0.04656Q	0.47311**E	0.14964Q	0.20538Q	0.08005Q	0.24220E	-0.20077Q	0.10385Q	-0.01308Q	0.44211**E	
(b)	0.8181	0.9840	0.7954	0.2208	0.5430	0.8251	0.6351	0.4753	0.3247	0.7037	0.3036	0.3359	0.6213	0.9505	0.6510	
VCO2 (a)	-0.25077Q	-0.21316Q	-0.30231Q	0.25231Q	0.13154Q	0.18892Q	0.19857E	-0.07271Q	-0.13538Q	-0.22282Q	0.24897E	-0.14385Q	-0.17154Q	-0.21077Q	0.15940E	
(b)	0.2266	0.3063	0.1419	0.2237	0.5308	0.3658	0.4013	0.7296	0.5168	0.2843	0.2898	0.4927	0.4123	0.3119	0.5021	
PeCO2 (a)	0.00648Q	0.15270Q	-0.15462Q	0.08923Q	-0.02231Q	-0.02039Q	-0.23618E	0.15657Q	0.00769Q	0.08312Q	-0.24671E	0.04231Q	-0.06682Q	-0.00992Q	-0.46902**E	
(b)	0.9680	0.4690	0.4605	0.6714	0.9157	0.9229	0.3161	0.4548	0.9709	0.6828	0.2944	0.8409	0.7506	0.9738	0.0733	
ETCO2 (a)	0.12769Q	0.27341Q	0.01308Q	-0.13462Q	-0.14692Q	0.03886Q	-0.16773E	0.32660Q	0.04923Q	0.23668Q	-0.06499E	0.02769Q	0.02692Q	0.11154Q	-0.26165E	
(b)	0.5430	0.1877	0.9505	0.5212	0.4834	0.8537	0.4797	0.1111	0.8152	0.2547	0.7216	0.8955	0.8563	0.9956	0.2651	
Vi (a)	-0.18848Q	-0.26087Q	-0.15077Q	0.39154Q	0.20615Q	0.13544Q	-0.20609E	-0.35353Q	-0.34615Q	-0.23244Q	-0.15570E	0.00000Q	-0.17308Q	-0.10154Q	-0.24662E	
(b)	0.3670	0.2078	0.4719	0.0529	0.3228	0.5186	0.3833	0.0830	0.0601	0.2635	0.5122	1	0.1866	0.6291	0.2946	
Ve (a)	-0.18615Q	-0.25702Q	-0.14308Q	0.38154Q	0.25615Q	0.11081Q	-0.23618E	-0.36930Q	-0.37385Q	-0.22890Q	-0.16623Q	0.02923Q	-0.24000Q	-0.08308Q	-0.26015E	
(b)	0.4273	0.2149	0.4951	0.0568	0.2165	0.9980	0.3161	0.0692	0.0656	0.2717	0.4897	0.8897	0.2479	0.6930	0.26015E	
P2Sip (a)	0.19231Q	0.28858Q	0.06077Q	-0.15077Q	-0.23615Q	-0.17045Q	-0.01655E	0.28813Q	0.24848Q	0.15470Q	0.06819E	0.17306Q	0.24462Q	0.04538Q	0.02707E	
(b)	0.3571	0.1943	0.7729	0.4719	0.2558	0.4153	0.9448	0.1625	0.2211	0.4603	0.7816	0.4048	0.2398	0.8234	0.9098	
P3Sip (a)	0.20154Q	0.30435Q	0.12231Q	-0.46154**Q	-0.29789Q	-0.08772Q	-0.06186E	0.45432**Q	0.33000Q	0.27477Q	0.06093E	-0.03462Q	0.12769Q	0.14462Q	0.06015E	
(b)	0.3340	0.1391	0.5603	0.0202	0.1484	0.7477	0.7062	0.0225	0.1072	0.1838	0.7986	0.8995	0.5430	0.4904	0.8011	
P3Sip/ETCO2 (a)	0.19538Q	0.21624Q	0.16308Q	-0.42677**Q	-0.26462Q	-0.04810Q	-0.04438E	0.34853Q	0.29389Q	0.21936Q	0.04963E	-0.01692Q	0.14000Q	0.15231Q	0.08722E	
(b)	0.3493	0.2992	0.4361	0.0362	0.2012	0.8194	0.8526	0.0877	0.1540	0.2921	0.8452	0.9360	0.5045	0.4673	0.7146	
P3Sip/Ve(a)	0.21538Q	0.28511Q	0.16523Q	-0.46385**Q	-0.31846Q	-0.10327Q	0.01354E	0.42893**Q	0.36615Q	0.27516Q	0.10079E	-0.03385Q	0.14308Q	0.12077Q	0.11128E	
(b)	0.3011	0.1671	0.4167	0.0105	0.1208	0.8031	0.9548	0.0324	0.0718	0.1831	0.6724	0.7982	0.4951	0.5953	0.6405	
Pulso (a)	-0.35846Q	-0.25704Q	-0.45000**Q	0.46462**Q	0.53308**Q	0.20123Q	-0.06845E	-0.35276Q	-0.43846**Q	-0.40985**Q	-0.48354**E	-0.00306Q	-0.18846Q	-0.20154Q	-0.56677**E	
(b)	0.0785	0.1493	0.0240	0.0193	0.0061	0.3348	0.7743	0.0747	0.0263	0.0419	0.0307	0.9884	0.2670	0.3340	0.0217	
Ti (a)	-0.01769Q	-0.15988Q	0.01000Q	0.21000Q	0.15846Q	-0.04194Q	-0.34899E	-0.28121Q	-0.33385Q	-0.14047Q	-0.45957**E	0.08615Q	-0.20000Q	-0.10769Q	-0.51278**E	
(b)	0.9331	0.4458	0.9622	0.3137	0.4493	0.8422	0.0849	0.1733	0.1029	0.5030	0.0415	0.6822	0.3378	0.8084	0.0208	
Te (a)	0.23538Q	0.17891Q	0.17848Q	0.01154Q	-0.05000Q	-0.18468Q	-0.86867**E	-0.04193Q	-0.08231Q	0.14470Q	-0.36896E	0.10308Q	-0.10385Q	0.11154Q	-0.86000**E	
(b)	0.2574	0.3822	0.3504	0.9563	0.8124	0.3768	0.0013	0.8423	0.6957	0.4901	0.1098	0.6239	0.6213	0.5956	0.0052	
	EPGB	EP3G	EP4G	EP5G	DGB	D3G	D4G	D5G	NB	VV	VVP	VP	VE	IE	DMP	P90
MV Total (a)	-0.15080Q	0.12236Q	-0.08211Q	0.41088**E	0.23437Q	0.32890Q	0.13891Q	0.47267**E	0.09669Q	0.38996E	0.05246E	0.05436W	-0.12684W	-0.19418W	0.28635W	0.26432W
(b)	0.4715	0.5601	0.6964	0.0719	0.2595	0.1094	0.5047	0.0353	0.6355	0.0691	0.8121	0.7920	0.5369	0.3419	0.1531	0.1919
MV Alveolar Total (a)	-0.05417Q	0.08313Q	-0.11619Q	0.27946E	0.34674Q	0.29925Q	0.06212Q	0.33019E	0.13296Q	0.30596E	0.00346E	0.08513W	-0.10769W	-0.20582W	0.28527W	0.21063W
(b)	0.7970	0.6928	0.5802	0.2328	0.0895	0.1462	0.6614	0.1551	0.5262	0.1962	0.9675	0.6793	0.6005	0.3131	0.1578	0.3017
VD/VT zw (a)	-0.10021Q	0.14411Q	0.06894Q	0.46753**E	-0.28747Q	-0.09047Q	0.04089Q	0.50811**E	-0.00816Q	0.01978E	0.07671E	-0.08513W	0.01470W	0.11886W	-0.08278W	0.04274W
(b)	0.6336	0.4919	0.7433	0.0377	0.1635	0.7740	0.8463	0.0222	0.3180	0.5280	0.7279	0.6793	0.0432	0.5597	0.6677	0.8358
VCO2 (a)	0.04218Q	0.06837Q	-0.08366Q	0.34290E	0.27170Q	0.25496Q	0.10484Q	0.35809E	0.06387Q	0.30260E	0.05345E	-0.03043W	-0.21641W	-0.27226W	0.37629W	0.28244W
(b)	0.8413	0.7454	0.6909	0.1369	0.1889	0.2187	0.6180	0.1211	0.7617	0.1605	0.8086	0.8827	0.2883	0.1784	0.0662	0.1621
PeCO2 (a)	0.38544Q	-0.04545Q	0.08947Q	-0.42448**E	0.16433Q	0.09500Q	0.02043Q	-0.40483**E	0.06157Q	-0.15727E	-0.07898E	-0.08855W	-0.10429W	-0.09214W	0.10640W	0.04805W
(b)	0.0504	0.8292	0.6706	0.0621	0.4325	0.7572	0.8228	0.0766	0.6963	0.4736	0.7270	0.6731	0.6121	0.0544	0.6049	0.8157
ETCO2 (a)	0.43782**Q	-0.01631Q	0.24168Q	-0.26058E	-0.03771Q	0.00000Q	0.15533Q	-0.24576E	0.01603Q	-0.35402E	-0.22767E	-0.25949W	-0.20410W	-0.10342W	0.12248W	0.15900W
(b)	0.0287	0.9383	0.2445	0.2672	0.8590	1	0.4585	0.2963	0.9360	0.0975	0.2961	0.2005	0.3173	0.6151	0.5512	0.4378
Vi (a)	-0.12769Q	-0.10922Q	-0.14253Q	-0.11632E	0.41255**Q	0.14173Q	0.07663Q	-0.08745E	0.27126Q	0.26108E	0.04296E	0.30380Q	0.06675W	-0.02329W	0.05097W	-0.18007W
(b)	0.5430	0.5778	0.4967	0.6253	0.0404	0.4992	0.7067	0.7139	0.1897	0.2289	0.8471	0.1312	0.6382	0.9101	0.8047	0.9379
Ve (a)	-0.15013Q	-0.12974Q	-0.14252Q	-0.13622E	0.40699**Q	0.17759Q	0.05068Q	-0.11006E	0.25818Q	0.16811E	-0.03019E	0.24239W	0.08719W	-0.03390W	0.07867W	0.01126W
(b)	0.4738	0.5365	0.4056	0.5612	0.0440	0.3948	0.8092	0.6441	0.2127	0.4432	0.8912	0.2328	0.6719	0.8934	0.7024	0.9584
P2Sip (a)	0.30413Q	0.01243Q	0.05267Q	-0.16541E	-0.14354Q	-0.16137Q	-0.09630Q	-0.25179E	-0.07811Q	-0.26897E	-0.06632E	-0.26960Q	-0.20137W	-0.13596W	0.06302W	0.03825W
(b)	0.1394	0.9530	0.8025	0.4858	0.4936	0.4409	0.6468	0.2842	0.7106	0.2146	0.7637	0.1838	0.5239	0.5078	0.7575	0.8605
P3Sip (a)	0.24841Q	0.10798Q	0.20663Q	-0.02946E	-0.42448**E	-0.23147Q	0.01690Q	-0.07614E	-0.29280Q	-0.15674E	-0.00990E	-0.19385W	0.00690W	0.13767W	-0.17890W	-0.04343W
(b)	0.2312	0.6074	0.3148	0.9019	0.0344	0.2656	0.9359	0.7487	0.1555	0.4751	0.9642	0.3427	0.9749	0.5024	0.3819	0.8332
P3Sip/ETCO2 (a)	0.13829Q	0.06933Q	0.17168Q	-0.03021E	-0.41447**Q	-0.28451Q	0.00601Q	-0.08217E	-0.26626Q	-0.11788E	0.01732E	-0.14872W	0.05054W	0.16610W	-0.23226W	-0.10327W
(b)	0.5066	0.7412	0.4122	0.8994	0.0394	0.1679	0.9610	0.7305	0.1963	0.5928	0.9375	0.4884	0.7894	0.4174	0.2536	0.6157
P3Sip/Ve(a)	0.19037Q	0.09438Q	0.19443Q	-0.00227E	-0.45449**Q	-0.26951Q	-0.02582Q	-0.07162E	-0.31974Q	-0.15723E	0.02326E	-0.19958W	-0.01744W	0.10890W	-0.17684W	-0.05836W
(b)	0.3620	0.6536	0.3517	0.9924	0.0225	0.1978	0.9025	0.7641	0.1192	0.4737	0.9161	0.				

ANEXO

Anexo 1: Comprovante de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (CEP-FCM-Unicamp).



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

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/08/10
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 768/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0597.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "BRONQUIECTASIAS EM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) GRAVE: AVALIAÇÃO CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA E FUNCIONAL".
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Flavia Maurício Masson
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/08/2010
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/08/11 (O formulário encontra-se no site acima).

II - OBJETIVOS

1. Caracterizar o paciente como hipersecretor ou não. 2. Identificar o número de exacerbações nos últimos 3 anos, avaliar a frequência de bronquiectasias e outros achados tomográficos como enfisema pulmonar, acometimento bronquico e bronquiolar e avaliar a presença de colonização crônica nas vias aéreas. 3. Avaliar a associação do número de exacerbações com o perfil microbiológico da secreção bronquica do paciente. 4. Avaliar a associação do número e frequência de exacerbações e do perfil microbiológico com os dados da função pulmonar e com a frequência e tipos de alterações pulmonares encontradas no exame de tomografia computadorizada de alta resolução.

III - SUMÁRIO

Serão avaliados pacientes acompanhados no ambulatório de Pneumologia - HC Unicamp. A proposta para o estudo será a inclusão destes pacientes, com idade entre 40 e 80 anos, ambos os sexos. Estima-se avaliação de 50 pacientes. Os mesmos devem ter o diagnóstico de DPOC confirmado, estádios III e IV, antecedente de tabagismo > 10 anos maço. Os mesmos serão acompanhados por um período de 2 anos, com revisão do prontuário e anotações das exacerbações nos últimos 3 anos. Exames a serem realizados: espirometria sem e com Broncodilatador, teste de caminhada de 6 min, Difusão de CO e medida Capacidade Residual Funcional, Capacidade Vital Lenta, Difusão Pulmonar, Capnografia Volumétrica. questionários serão aplicados - Hospital Saint George na Doença Respiratória e o questionário de vias aéreas, com o objetivo de se avaliar a qualidade de vida destes pacientes. Os exames de tomografia serão realizados no Hospital Estadual de Sumaré. Serão realizadas culturas das secreções que serão coletadas no Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas Unicamp. Os questionários, exames de imagem, testes pulmonares e culturas serão realizadas a cada 6 meses, por no mínimo 2 anos. Previsão de término do trabalho - ano de 2013.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8930
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto encontrar-se claro, bem estruturado, com objetivos bem definidos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de fácil linguagem.

V - PARECER DO CEP

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

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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

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

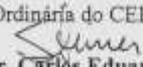
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e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

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

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

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de agosto de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP