

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

A SENESCÊNCIA E O ENFISEMA PULMONAR: ESTUDO TOMOGRÁFICO
COMPUTADORIZADO DAS ÁREAS DE ENFISEMA PULMONAR EM PACIENTES
ASSINTOMÁTICOS

BRUNO HOCHHEGGER

UFRGS

2010

BRUNO HOCHHEGGER

A SENESCÊNCIA E O ENFISEMA PULMONAR: ESTUDO TOMOGRÁFICO
COMPUTADORIZADO DAS ÁREAS DE ENFISEMA PULMONAR EM PACIENTES
ASSINTOMÁTICOS

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Medicina (Pneumologia).

Orientador:

Prof. Dr. José Moreira

Porto Alegre

2010

HOCHHEGGER, BRUNO

A SENESCÊNCIA E O ENFISEMA PULMONAR: ESTUDO TOMOGRÁFICO
COMPUTADORIZADO DAS ÁREAS DE ENFISEMA PULMONAR EM
PACIENTES ASSINTOMÁTICOS/Bruno Hochhegger – Porto Alegre: UFRGS /
Faculdade de Medicina, 2010.

xi, 112 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: José Moreira.

Tese (Doutorado) – UFRGS / Faculdade de Medicina /
PNEUMOLOGIA, 2010.

Referências bibliográficas: f. 102-113

AGRADECIMENTOS

Seria injusto se o primeiro nome que aparecesse aqui não fosse o do Dr. Klaus Irion. Este trabalho só existe pelo brilhantismo e generosidade deste excepcional profissional que me adotou quando eu era ainda acadêmico de medicina e me ensinou as bases desta tese. Klaus, obrigado pela tua amizade e paternalismo.

Ao Dr. Nelson pelo exemplo de vida profissional, amizade e aos ensinamentos sempre presentes que esta âncora de conhecimento nos fornece da maneira mais amável possível.

Ao Dr. Moreira, meu orientador e amigo, pessoa com um dos maiores conhecimentos de medicina que tive o prazer de conhecer, e um professor como poucos.

Ao Dr. Edson Marchiori meu agradecimento pela amizade, motivação e incentivo. Este ilustre radiologista é, sem dúvida, o maior promotor da ciência na radiologia brasileira. Muito obrigado pela tua amizade e oportunidades.

Aos meus pais pela base, oportunidade e amor que sempre me deram. Muito Obrigado!

Aos meus irmãos, Iti e Mana, pela paciência e amizade dispensadas.

A minha amada Daniela, pelo apoio, amor e principalmente compreensão inesgotáveis.

Ao Dr Jackson, ao Eder e a Dra Ana Paula pelo companheirismo e ajuda com os casos.

Ao Dr. Luiz Carlos, Dr. Camargo, Dr. Felicetti e Dr. Adalberto pelos ensinamentos e oportunidades.

Ao Sandro, Francisco, Bello, Fabiane, Rene, Fabrício, Maciel, Ronnie, Rodrigo, Ricardo, e todos os demais colegas por terem me dado a oportunidade de fazer este trabalho e pela amizade.

Ao Dr. Ilha pelos ensinamentos muito úteis até hoje.

Ao Rubens, Beto, Teco, Marcos, Felipe, Sérgio e o Gazzoni, amigos desde os tempos do segundo grau e sempre presentes, gosto muito de vocês.

Aos amigos e familiares que já se foram e aos que virão.
Ao meu avô, Leão Jaskulski, pelo exemplo de motivação e trabalho, que
me inspiram até hoje.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| Agradecimentos | III |
| Dedicatória | IV |
| Lista de abreviaturas, siglas e símbolos | VIII |
| Lista de figuras | IX |
| Lista de gráficos | XII |
| Lista de tabelas | XIII |
| Resumo | XIV |
| Abstract | XV |
| | |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 1.1. Objetivos | 3 |
| | |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 4 |
| 2.1. Histórico e fisiologia | 4 |
| 2.2. Epidemiologia e fenótipos | 10 |
| 2.3. Achados clínicos e laboratoriais | 11 |
| 2.4. Anatomopatologia | 12 |
| 2.5. Correlação entre radiologia e patologia | 17 |
| 2.6. Evolução da imagem na investigação do enfisema | 18 |
| 2.7. A densitovolumetria pulmonar | 21 |
| 2.8. O envelhecimento e o enfisema pulmonar..... | 24 |
| 2.9. Alterações radiológicas associadas ao envelhecimento do sistema respiratório..... | 27 |
| | |
| 3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO | 33 |
| 3.1. Local do estudo | 33 |
| 3.2. Delineamento do estudo | 33 |
| 3.3. Critérios de inclusão e exclusão no estudo..... | 33 |
| 3.4. Tomografia helicoidal de múltiplos detectores | 35 |
| 3.5. Técnica de aquisição do estudo imagético | 36 |
| 3.6. Estação de trabalho | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 3.7. Técnica de quantificação: densitovolumetria pulmonar | 39 |
| 3.8. Resumo de todas as aferições realizadas em cada paciente | 48 |
| 3.9. Análise estatística | 49 |
| 4. RESULTADOS..... | 50 |
| 4.1. Descrição da população e das aferições volumétricas | 50 |
| 4.2. Distribuições dos volumes pulmonares..... | 56 |
| 4.3. Descrição do índice de enfisema em pacientes não-fumantes e sem doença pulmonar identificada com o uso de tomografia computadorizada de 64 fileiras de detectores..... | 61 |
| 4.4. Correlação entre os volumes pulmonares e o índice de enfisema pulmonar na tomografia computadorizada de 64 canais | 63 |
| 4.5. Correlação entre os volumes pulmonares e os índices de enfisema na tomografia computadorizada de 64 canais com a idade..... | 65 |
| 4.6. Descrição dos percentis de normalidade do IE para diferentes faixas etárias através de regressão estatística | 67 |
| 5. DISCUSSÃO | 70 |
| 5.1. As variáveis que afetam a mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada | 70 |
| 5.2. Ponto de corte densitométrico na TCMD para diferenciação entre o pulmão enfisematoso e o pulmão normal | 72 |
| 5.3. Estudos prévios que relatam a presença de enfisema pulmonar em pacientes sem doença pulmonar detectável..... | 73 |
| 5.4. O índice de enfisema em pacientes não-fumantes e sem doença pulmonar identificada, com o uso de tomografia computadorizada de 64 fileiras de detectores..... | 75 |

| | |
|--|-----------|
| 5.5. Correlação entre os volumes pulmonares e o índice de enfisema pulmonar na tomografia computadorizada de 64 canais | 77 |
| 5.6. Correlação entre os volumes pulmonares e o IE na tomografia computadorizada de 64 canais com a idade..... | 78 |
| 5.7. Limitações..... | 79 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 84 |
| 6.1. Considerações finais..... | 82 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 83 |
| 8. ANEXO..... | 95 |
| 8.1. Artigos internacionais publicados no período da pós-graduação | 95 |
| 8.2. Artigos internacionais aceitos para publicação no período da pós-graduação..... | 97 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------|--|
| 3D | Tridimensional |
| CT | Tomografia computadorizada |
| TCMD | Tomografia computadorizada de múltiplas fileiras de detectores |
| EI-950 | Índice de enfisema que representa o volume de pulmão contido nas densidades entre -1024 UH e -950UH (volume de enfisema), dividido pelo volume pulmonar total. |
| L | Litros |
| mA | Miliampère |
| MI | Mililitros |
| MLD | Densidade pulmonar média (<i>mean lung density</i>) |
| s | Segundos |
| STD | Algoritmo (filtro) utilizado no pós processamento das tomografias computadorizadas, sem realce de bordas. (<i>standart filter</i>) |
| TLV | Volume pulmonar total que expressa o volume das densidades contidas entre -1024 UH e -250UH (total lung capacity). |
| UH | Unidades Hounsfield |
| VEF1 | Volume espirométrico o qual representa o Volume expiratório forçado em 1 segundo. |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Foto de histopatologia demonstrando um pulmão normal à esquerda e um pulmão enfisematoso à direita. Notemos um aumento anormal das vias aéreas, sem fibrose óbvia, no pulmão enfisematoso.4
- Figura 2. Foto de F. Riusch, autor ao qual é creditada a primeira descrição do enfisema (reproduzido da ref. 94).5
- Figura 3. Tomografia computadorizada de paciente com atresia brônquica e mucocele, onde se identifica imagem nodular de limites mal definidos no terço médio do pulmão esquerdo, com hiperinsuflação do parênquima pulmonar adjacente. O aspecto radiológico é compatível com atresia brônquica associada a broncomucocele9
- Figura 4. Radiografia de tórax (A), e tomografia computadorizada (B) de paciente com atresia brônquica e mucocele. Em (A), a radiografia de tórax hiperinsuflação dos terços médio e superior do pulmão esquerdo, com imagem nodular na região perihilar correspondente. Em (B), corte tomográfico axial, onde se identifica imagem nodular de limites mal definidos no terço médio do pulmão esquerdo, com hiperinsuflação do parênquima pulmonar adjacente. O aspecto radiológico é compatível com atresia brônquica associada a broncomucocele9
- Figura 5. Representação esquemática do enfisema centriacinar ⁽⁸⁹⁾ (A) e foto obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo centriacinar (B).13
- Figura 6. Representação esquemática do enfisema panacinar ⁽⁸⁹⁾ (A) e imagem obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo panacinar(B). Imagem de TC em reconstrução coronal (C) com imagens adicionadas que simulam enfisema panacinar.14
- Figura 7. Representação esquemática do enfisema parasseptal ⁽⁸⁹⁾ (A) e imagem obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo parasseptal (B).15
- Figura 8. Representação esquemática do enfisema irregular ⁽⁸⁹⁾ (A) e imagem obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo irregulares e paracicatricial(B).16
- Figura 9. Quantificação visual (subjéitiva) em TCAR demonstrando enfisema difuso.19
- Figura 10. Densitovolumetria pulmonar, com pulmões cheios. A, demonstra o volume pulmonar total. B, o volume de enfisema. C, A e B estão sobrepostos, demonstrando a distribuição das áreas de enfisema. Figura 11. Demonstração por tomografia computadorizada tridimensional das áreas de aumento volumétrico das pequenas

vias aéreas, denominado enfisema senil (áreas em azul) em um paciente com 85 anos. Note a homogeneidade da distribuição das áreas de enfisema senil.....22

Figura 11. Demonstração por tomografia computadorizada tridimensional das áreas de aumento volumétrico das pequenas vias aéreas, denominado enfisema senil (áreas em azul) em um paciente com 85 anos. Note a homogeneidade da distribuição das áreas de enfisema senil.....26

Figura 12. Em A um indivíduo de 25 anos e em B, um com 85 anos. Compare a espessura da musculatura parietal. Observe a liposs substituição dos músculos longuíssimos do dorso em B.28

Figura 13. Paciente com 80 anos e acentuação da cifose dorsal associada a maior convexidade do esterno, o que contribui para a denominação de 'tórax em barril'. .29

Figura 14. Ressonância magnética cardíaca demonstrando em A (sequência ponderada em T1, no plano axial) um aumento da espessura do miocárdio, compatível com hipertrofia deste e, em B (sequência ponderada em T1, no plano sagital) identifica-se um aumento do tecido conjuntivo no interior do miocárdio, demonstrado pelas áreas de aumento de sinal na sequência de realce tardio.30

Figura 15. Tomografia computadorizada cardíaca. Em A, identifica-se uma reconstrução de uma valva aórtica normal em um paciente jovem em sístole. Em B, observa-se uma reconstrução de uma valva aórtica com espesamento dos folhetos em um paciente com 88 ano sem sístole e sem história de doença cardiovascular..31

Figura 16. Fotografia da tomografia computadorizada de 64 canais (LightSpeed VCT) em que foram obtidas todas as imagens tomográficas.35

Figura 17. Escanograma de tórax, para orientação.36

Figura 18. Série de cortes axiais obtidos após varredura helicoidal, em apneia inspiratória (um em cada 20 cortes contíguos estão representados).37

Figura 19. Estação de trabalho uma Syngo InSpace4D, fabricada pela Siemens (Erlangen, Germany).38

Figura 20. Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em um único corte tomográfico coronal. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos (seta).41

Figura 21. Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos, que apresentam nesta imagem todo seu volume (seta).42

Figura 22. Um corte axial em A e coronal em B, demonstrando a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note que a linha verde (pulmão direito) e vermelha (pulmão esquerdo) representam a seleção realizada pelo programa.43

- Figura 23. Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades e a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note a linha verde (margens do pulmão direito) e vermelha (margens do pulmão esquerdo). A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente foi excluído.44
- Figura 24. Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com os resultados das variáveis. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua frequência absoluta. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional.45
- Figura 25. Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com a distribuição das densidades. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua porcentagem de aparição. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional. A imagem inferior esquerda é um corte tomográfico axial com a representação da distribuição de densidades.46
- Figura 26. Um corte axial em A e sagital em B demonstrando as áreas de enfisema pulmonar (em cores) sobre o volume total de dados.47
- Figura 27. Paciente com 23 anos e índice de enfisema pulmonar de 0,4%. A. Demonstração da segmentação automática em um corte axial. B. Corte axial que demonstra as densidades pulmonares, conforme demarcação abaixo na mesma figura. C representação 3D das densidades pulmonares; as áreas de enfisema pulmonar são representadas em azul (note a homogeneidade dos achados)52
- Figura 28. Paciente com 60 anos, e índice de enfisema pulmonar de 6,6%. A. Demonstração da segmentação automática em um corte axial. B. Corte axial que demonstra as densidades pulmonares, conforme demarcação abaixo na mesma figura. C representação 3D das densidades pulmonares; as áreas de enfisema pulmonar são representadas em azul (note a homogeneidade dos achados). Na avaliação subjetiva da distribuição das áreas de densidade anormalmente baixa, verifica-se que as mesmas, em geral, encontram-se nas porções mais ventrais, pela maior expansibilidade destas regiões pela ação gravitacional, quando no decúbito dorsal é utilizado para aquisição do exame.....54

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. Distribuição normal dos Índices de enfisema com o ponto de corte de -950 UH em todos os pacientes. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 56 |
| Gráfico 2. Distribuição normal dos Índices de enfisema com o ponto de corte de -950 UH no grupo de idosos. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 57 |
| Gráfico 3. Distribuição normal dos Índices de enfisema com o ponto de corte de -950 UH no grupo de Jovens. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 57 |
| Gráfico 4. Distribuição normal do volume pulmonar total em todos os pacientes. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 58 |
| Gráfico 5. Distribuição normal do volume pulmonar total no grupo de idosos. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 58 |
| Gráfico 6. Distribuição normal do volume pulmonar total no grupo de Jovens. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 59 |
| Gráfico 7. Distribuição normal das densidades pulmonares médias (MLD) em todos os pacientes (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 59 |
| Gráfico 8. Distribuição normal das idades em todos os pacientes (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$) | 60 |
| Gráfico 9. Comparação entre o EI-950 em pacientes jovens e idosos ($p=0,0007$). A. média e desvio-padrão são demonstrados e em B as duas séries são ordenadas crescentemente para comparação das diferenças | 62 |
| Gráfico 10. Correlação entre o índice de enfisema pulmonar (EI-950) e o volume pulmonar total (TLV) | 62 |
| Gráfico 11. Correlação entre o índice de enfisema pulmonar (EI-950) e a densidade pulmonar média (MLD) | 63 |
| Gráfico 12. Correlação entre a densidade pulmonar média (MLD) e o volume pulmonar total (TLV) | 64 |
| Gráfico 13. Correlação entre o volume pulmonar total (TLV) e a idade | 64 |
| Gráfico 14. Correlação entre o índice de enfisema pulmonar (EI-950) e a idade | 65 |
| Gráfico 15. Correlação entre a idade, o volume pulmonar total e o índice de enfisema (o qual para comparação mais próxima das linhas de tendência foi multiplicado por 1000). | 66 |
| Gráfico 16. Distribuição dos índices de enfisema pulmonar em relação a idade | 66 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Resumo das aferições realizadas..... | 51 |
| Tabela 2. Correlações entre as variáveis. | 57 |

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste estudo retrospectivo foi avaliar a quantificação volumétrica de enfisema (índice de enfisema) em uma população sem doença pulmonar reconhecível, e testar se o índice de enfisema (IE) é alterado com a idade.

MÉTODOS: O IE e da densidade pulmonar média (MLD) foram medidos em uma coorte de 32 pacientes não-tabagistas sem doença pulmonar reconhecível (16 homens, 16 mulheres) de 23 a 78 anos. No grupo de jovens da idade média foi de 32,8 anos (DP +/- 9) e ao grupo de idade foi 63,5 anos (DP +/- 8,6). Os pacientes foram pareados com índice de massa corpórea e sexo, para excluir estas variáveis como um fator de influência. O limiar de separação entre pulmão normal e enfisematoso utilizado foi o de -950 UH. A quantificação do enfisema pulmonar na TC foi realizada pelo programa syngo InSpace4D ©. Os valores de referência são apresentados em escala percentual.

RESULTADOS: O volume pulmonar médio total foi de 5027ml (DP +/- 1274) (grupo jovem 4824ml (DP +/- 1,270), grupo idoso 5229ml (DP +/- 1284). A média de IE em inspiração para os indivíduos jovens foi de 1,3% (DP +/- 1), e no grupo idoso foi de 3,3% (DP = 1,9). Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para as variáveis: Média da densidade pulmonar (MLD) ($p < 0,04$) e IE ($p < 0,001$). Além disso, encontramos uma correlação não significativa entre a capacidade pulmonar total e a idade ($r = 0,37$, $p = 0,4$) e a correlação estatisticamente significativa entre a IE e a idade ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Para um erro alfa de 5%, os limites da normalidade do IE para os indivíduos jovens foram 3,2%, e para os idosos foi de 7,2%. Percentis para as faixas etárias foram calculados pelas fórmulas: $p_{75} = p_{50} + 0,683 \times 0,952$ e $p_{95} = p_{50} + 1,70 \times 0,952$.

CONCLUSÃO: pacientes não-fumantes, sem doença pulmonar reconhecível, também podem mostrar uma proporção de IE na densitovolumetria quando um limite de -950 UH é usado. Os valores máximos de IE encontrados por nós foram de: pacientes com 30 anos ($p_{95} = 2,6\%$); pacientes com 50 anos ($p_{95} = 3,5\%$) e pacientes 70 anos ($p_{95} = 4,5\%$). Em nossa amostra, a idade tem uma influência na MLD e IE.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this prospective study was to evaluate volumetric CT emphysema quantification (CT densitovolumetry) in a population with no recognizable lung disease, and test if emphysema index (EI) changes with age.

METHODS: The EI and the mean lung density (MLD) were measured in a cohort of 32 non smokers patients with no recognizable lung disease (16 men, 16 women) aged from 23 to 78 years. We use the age of fifty to divide the patients. The mean age was 32.8 (SD=9) and 63.5 (SD=8.6) in the younger and older group respectively. Patients have paired to body mass index and sex, to exclude this variable as a factor of influence. CT densitovolumetry threshold of -950 UH was used. CT emphysema quantification was performed by the software syngo InSpace4D©. Reference values are presented by percentile scale. **RESULTS:** The mean total lung volume (TLV) was 5027ml (SD=1274) (young group 4824ml (SD=1270); old group 5229ml (SD=1284). The averages based on this sample are percentage of emphysema in inspiration to young subjects were 1,3%(SD=1,0), and to old subjects were 3,3%(SD=1.9). In these healthy subjects, there were significant differences in MLD ($p<0.04$) and EI ($p<0.001$) for both age groups. In addition, we found no significant correlation between the TLV and age ($r=0,16$, $p=0,37$) but there was statistical correlation between EI and age ($0,52$, $p<0,002$) . For an alpha error of 5%, the limits of normality based on this sample are percentage of emphysema in inspiration in young subjects were 3,2%(95 percentil=2,4%), and in old subjects of 7,2%(95 percentil = 6,7%). Percentiles were calculated by: $p75= p50 + 0.683 \times 0.952$; and $p95= p50 + 1.70 \times 0.952$. **CONCLUSION:** Young healthy nonsmokers with no recognizable lung disease may exhibit emphysematous-like changes on CT densitovolumetry when a threshold of -950 UH is used. For EI values of 2.6%, 3.5% and 4.5% are acceptable as normal patients at 30y, 50y and 70y, respectively.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O Enfisema pulmonar é definido como “aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal acompanhado de destruição das paredes alveolares, sem fibrose óbvia”⁽¹¹⁰⁾. Esta doença é um fardo à saúde pública e está em 12^o lugar entre as causas de perda de qualidade de vida; projetada para classificar-se com quinta até o ano de 2020⁽⁸⁰⁾. A tomografia computadorizada (TC) é atualmente o método de escolha para a avaliação não-invasiva das alterações patológicas no enfisema e tem demonstrado boa correlação com a patologia⁽⁸³⁾.

A base da mensuração do enfisema pulmonar na TC é a escala Hounsfield. Esta escala é dividida em 2048 densidades, sendo o 0 a densidade da água e o -1000 a do ar. As áreas enfisematosas estariam em uma faixa de densidades inferiores ao parênquima pulmonar normal e, portanto, podemos mensurar estas, aferindo o volume de uma faixa de densidades na escala Hounsfield.

Com vistas a estes fatores, a TC foi recentemente recomendada por um *workshop* sobre TC, realizado pela Sociedade Européia de Pneumologia⁽⁸³⁾, como método de escolha no controle de estudos longitudinais sobre enfisema pulmonar. Neste trabalho autores concluem que o uso da TC é o mais seguro e adequado para determinar a taxa de progressão do enfisema no segmento de intervenções, quando comparado ao declínio do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1)⁽⁸³⁾.

A correlação do índice de enfisema (IE) mensurado através da TC e dos testes funcionais^(35,40,56) e a anatomopatologia^(10,18,27-30, 38, 66, 79) já são validados na literatura. Os estudos sobre o tratamento do enfisema já estão prosperando, e as aplicações da TC, no acompanhamento destes, já têm aparecido na literatura em grandes estudos⁽⁸³⁾. Para uma segura e maior utilização da tomografia na mensuração e no acompanhamento do enfisema pulmonar, devemos conhecer o padrão de normalidade destas aferições em pacientes sem doença pulmonar.

A justificativa da presença de enfisema em pessoas saudáveis é originária da constatação que, durante o curso do envelhecimento, há um aumento de diâmetro dos ductos alveolares e alvéolos em seres humanos ^(32,115). Após os 50 anos, uma parte das fibras elásticas na região dos bronquíolos respiratórios e alvéolos degenera-se ^(32, 115). Estas alterações são mais acentuadas em torno dos dutos alveolares; como consequência, a dilatação dos dutos alveolares ocorre, e isto é seguido pelo alargamento dos espaços aéreos ⁽³²⁾. Essas mudanças foram designadas como "enfisema senil" ^(32,115). O enfisema senil é relacionado ao fato de que cerca de 35% dos idosos não-fumantes sejam classificados como sendo portadores de DPOC ⁽³⁷⁾.

Devido ao enfisema pulmonar ser definido em uma base anatômica, a TC é ideal para análises *in vivo* ^(10,24,27,28,41,56,66,79,83). A tomografia computadorizada de alta resolução e tomografia computadorizada helicoidal podem detectar e quantificar enfisema com boa correlação histopatológica ^(10,24,27,28,41,56,66,79). Os tomógrafos modernos de múltiplas fileiras de detectores (TCMD) permitem adquirir imagens de todo o pulmão em uma única apneia de aproximadamente 4 s, utilizando parâmetros de alta resolução (<1mm de espessura de corte).

A acurácia das aferições por TC é dependente, principalmente de protocolos e técnicas de aquisição realizadas. A seleção e a variação de parâmetros técnicos (por exemplo, a espessura do corte ⁽⁶⁵⁾, corrente do tubo ^(65, 106), algoritmo de reconstrução ^(15, 53, 64)) são importantes e alteram de forma significativa a mensuração do enfisema pulmonar. Com a introdução de novos tomógrafos, a necessidade de parâmetros específicos para estes equipamentos se faz necessária, pois existe variação entre os diferentes tipos de equipamentos de TC ^(9, 103).

O objetivo do nosso trabalho é relatar o IE e a influência da idade neste, em pacientes sem doença torácica, com o uso de tomógrafo de 64 fileiras de detectores. Isto é importante para diferenciarmos pacientes com nível de IE normal para sua idade.

1.1. Objetivos

- Descrever o índice de enfisema em pacientes não-fumantes assintomáticos com o uso de tomografia computadorizada de 64 fileiras de detectores.
- Relatar a correlação entre o volume pulmonar total, a densidade pulmonar média e o índice de enfisema pulmonar na tomografia computadorizada de 64 canais.
- Correlacionar o volume pulmonar total, a densidade pulmonar média e o índice de enfisema pulmonar com a idade na tomografia computadorizada de 64 canais.
- Descrever os percentis de normalidade do EI para diferentes faixas etárias através de regressão estatística.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Histórico e fisiologia

O termo *enfisema* deriva diretamente da palavra grega *emphysema*, o que significa insuflado (originária do verbo *emphysaein*, que significa insuflar). Ele é definido como “aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal acompanhado de destruição das paredes alveolares, sem fibrose óbvia”⁽⁵⁴⁾. Isso resulta em destruição da perda de estrutura acinar, e uma posterior redução da área disponível para a troca de gás (Figura 1).

A perda de tecido elástico leva ao colapso das pequenas vias aéreas e obstrui a saída do gás do interior dos pulmões, o que é frequentemente uma característica proeminente da doença. Clinicamente, o enfisema é parte do espectro de doenças abrangidas pelo termo “doença pulmonar obstrutiva crônica” (DPOC), que também abrange a bronquite crônica, a qual é caracterizada por uma tosse crônica produtiva por 3 meses durante cada um dos 2 anos consecutivos (excluídas as outras causas de tosse).

A característica fundamental de ambos, enfisema e bronquite crônica, é a obstrução do fluxo aéreo.

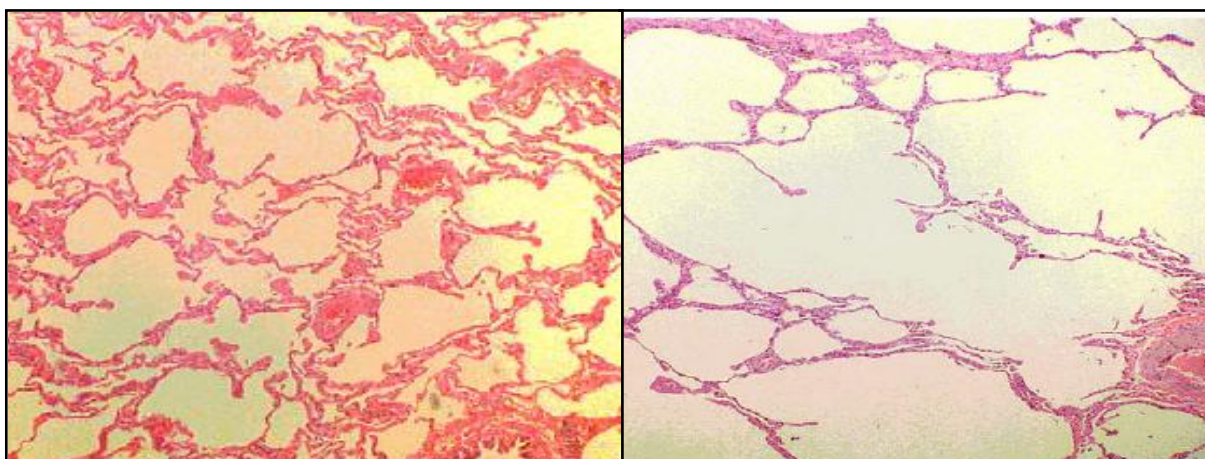


Figura 1. Foto de histopatologia demonstrando um pulmão normal à esquerda e um pulmão enfisematoso à direita. Notemos um aumento anormal das vias aéreas, sem fibrose óbvia, no pulmão enfisematoso.

Frederick Ruysch ⁽⁹⁴⁾ (Figura 2) foi um renomado professor de Botânica em Amsterdã, famoso por suas preparações anatômicas humanas, bem como por descobrir muitas estruturas anatômicas como as artérias brônquicas. Foi este autor que, em 1691, descreveu os primeiros relatos sobre o enfisema pulmonar.

Após estes relatos, em 1799, Matthew Baillie publica seu famoso trabalho, *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body* ^(7,8). Neste texto, o autor produziu as primeiras ilustrações detalhadas do enfisema pulmonar. Os trabalhos posteriores realizados por grandes mentes como Laennec ^(60,61) e Orsos ⁽⁸⁶⁾ caracterizaram a etiologia primária da doença como o rompimento das fibras elásticas das vias aéreas distais.

O reconhecimento dos diferentes padrões histopatológicos do enfisema foi primeiramente descrito em um trabalho de Gough e cols ^(34,54) de Cardiff, na década de 1950, e logo após definido por Reid ⁽⁹¹⁾, o qual sugeriu a caracterização do enfisema em três subtipos: panacinar, centrolobular e parasseptal.

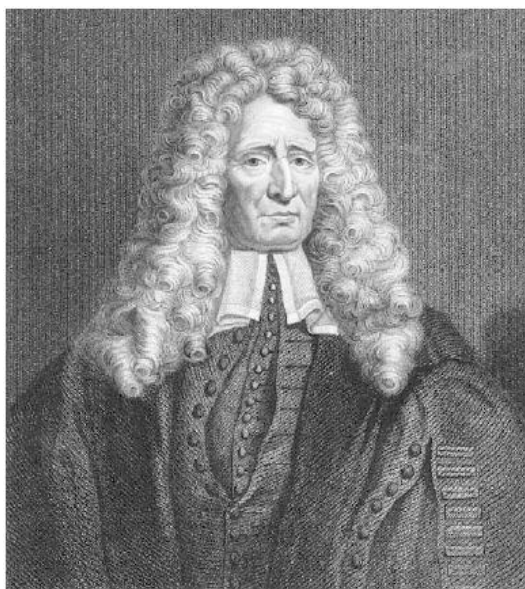


Figura 2. Foto de Riusch, autor ao qual é creditada a primeira descrição do enfisema (reproduzido da ref. 94).

Foi somente em 1958, que *Heard* ⁽³⁹⁾ publica artigo discriminando erros dos patologistas na preparação dos espécimes pulmonares das lesões enfisematosas, e descrevendo as melhores técnicas de fixação e distensão dos mesmos. Citando outros autores e acrescentando suas observações, o autor distingue três tipos

básicos de enfisema que, com frequência, coexistem num mesmo pulmão: difuso, centriacinar e parasseptal.

O primeiro é caracterizado pelo acometimento de todo o lóbulo secundário. No segundo, as lesões estariam confinadas à porção intermediária do lóbulo, sugerindo inflamação centrilobular. Lesões bolhosas, especialmente aquelas pequenas, na face justamediastinal dos ápices pulmonares, podem ser denominadas como do tipo parasseptal. Também há referência a outras alterações enfisematosas como o enfisema paracicatricial, igualmente denominado enfisema difuso localizado.

Desde a primeira tentativa de definição de enfisema apresentada por Laennec (“*elle consist dans la simple dilatation des vesicles ou cellules dont elle compose*”, que pode ser traduzido por: “consiste na simples dilatação dos espaços aéreos (alvéolos) de que se compõe”⁽⁶⁰⁾) existiram algumas mudanças. Reid, em seu livro, realiza uma ampliação do conceito, deixando de ser considerado como alteração restrita aos alvéolos, e podendo comprometer toda a parte respiratória dos pulmões localizada distalmente ao bronquíolo terminal, ou seja, no ácino^(90,91,100).

Em seu texto, Reid^(90,91) critica a definição de enfisema considerada pela *American Thoracic Society*, em 1962, onde deveria haver, necessariamente, destruição das paredes dos alvéolos, lembrando que nem todas as causas de enfisema estariam incluídas neste critério, especialmente as formas associadas à hipoplasia ou atrofia, propondo como conceito: “Enfisema é uma condição do pulmão, caracterizada pelo aumento acima do normal no tamanho dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, ou seja, no ácino”.

No enfisema pulmonar, redução da vasculatura pulmonar, especialmente do leito capilar, é ressaltada como achado comum nas várias formas de enfisema, seja pela destruição conjunta dos capilares com as paredes dos alvéolos, ou pelo afinamento provocado pelo alongamento decorrente da hiperdistensão dos espaços aéreos circunascetes aos vasos. Deve-se ressaltar que a natureza e a quantidade de vasos sanguíneos alterados dependem do tipo de lesão enfisematosa. Atualmente, apesar de todas as críticas, a definição mais aceita é a da Sociedade

Americana do Tórax (*American Thoracic Society*) que é apresentada como “Enfisema é uma condição dos pulmões caracterizada por um anormal e permanente aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhados pela destruição de suas paredes⁽²⁾”.

A fisiopatologia de desenvolvimento do enfisema pulmonar é complexa. Há, pelo menos, quatro mecanismos causais principais que podem participar, isoladamente ou em conjunto, no desenvolvimento de enfisema^(90,91):

- 1. Hipoplasia: ocorre em decorrência de falha no desenvolvimento do alvéolo. A Hipoplasia no enfisema está geralmente associada à condição de obstrução das vias aéreas, tendo como exemplos a atresia brônquica e a bronquiolite obliterante do recém-nascido (figuras 3 e 4).
- 2. Atrofia: desenvolve-se por atrofia das paredes alveolares, cujo desenvolvimento foi normal. No entendimento da atrofia como mecanismo de enfisema, deve-se lembrar que as paredes dos alvéolos são compostas basicamente de vasos, tecido conectivo e epitélio de revestimento. O envelhecimento, comum a todos os tecidos do organismo, pode determinar uma redução dos capilares e mesmo dos pré-capilares. Além da redução dos vasos, há também das fibras elásticas e das membranas basais nas paredes dos alvéolos. O enfisema por envelhecimento é uma atrofia que envolve todo o ácino e acomete todo o pulmão. A atrofia parece ser responsável pelo enfisema de tipo centriacinar e de tipo parasseptal⁽⁵⁹⁾, possivelmente em função do arranjo anatômico próprio destas regiões, onde a proteção pelo pulmão circundante é menor que a que ocorre em áreas mais centrais.
- 3. Hiperdistensão: Na hiperdistensão, o alvéolo é essencialmente normal, mas se encontra alargado, por causa basicamente mecânica. Pode ocorrer por mecanismo compensatório, sem obstrução da ventilação normal do alvéolo que mantém suas mudanças usuais de pressão durante o ciclo respiratório. A obstrução por mecanismo valvular é outro mecanismo causal da hiperdistensão, onde o volume alveolar pode estar preservado; porém,

com aumento de pressão interna. Ambos os mecanismos podem aumentar o volume alveolar de maneira semelhante; contudo, seus efeitos na vasculatura do lobo acometido parecem ser tão distintos que esta diferença pode ter expressão ao estudo radiológico: um lobo hiperinsuflado por obstrução ventilatória apresentar-se-á radiotransparente com pequenos vasos ao passo que um lobo hiperinsuflado, sem obstrução ventilatória, puder apresentar transparência radiológica normal, com vasos de calibre normal.

- 4. Destruição parcial ou total: A destruição também significa perda de substância; porém, diferentemente da atrofia, suas causas são evidentes à anatomia patológica. A patologia divide a destruição em completa e parcial. Na destruição completa, a parede do alvéolo apresenta-se ulcerada, interrompida, rasgada. Na destruição parcial, há perda de substância da parede do alvéolo, especialmente dano na vasculatura, mas a arquitetura alveolar permanece intacta. Na destruição completa, o dano na parede alveolar pode ser é generalizado, em geral resultante de processo infeccioso pela ação de enzimas proteolíticas do pus ou dos próprios germes. Processos inflamatórios podem se apresentar como alveolite, onde a inflamação determina dano aos capilares. Nestes processos, as paredes podem ser tão finas quanto na condição normal do alvéolo; porém, com maior quantidade de colágeno. O processo inflamatório pode ser responsável por lesão direta no leito capilar, como pode determinar colapso e atrofia das paredes dos capilares.

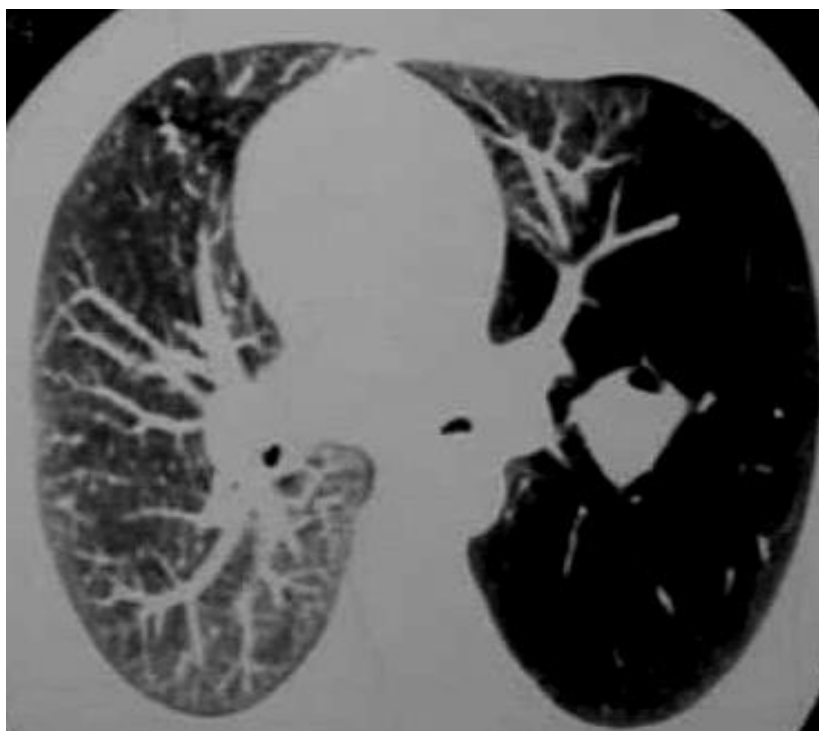


Figura 3. Tomografia computadorizada de paciente com atresia brônquica e mucocele. Corte tomográfico axial, onde se identifica imagem nodular de limites mal definidos no terço médio do pulmão esquerdo, com hiperinsuflação do parênquima pulmonar adjacente. O aspecto radiológico é compatível com atresia brônquica associada a broncomucocele .

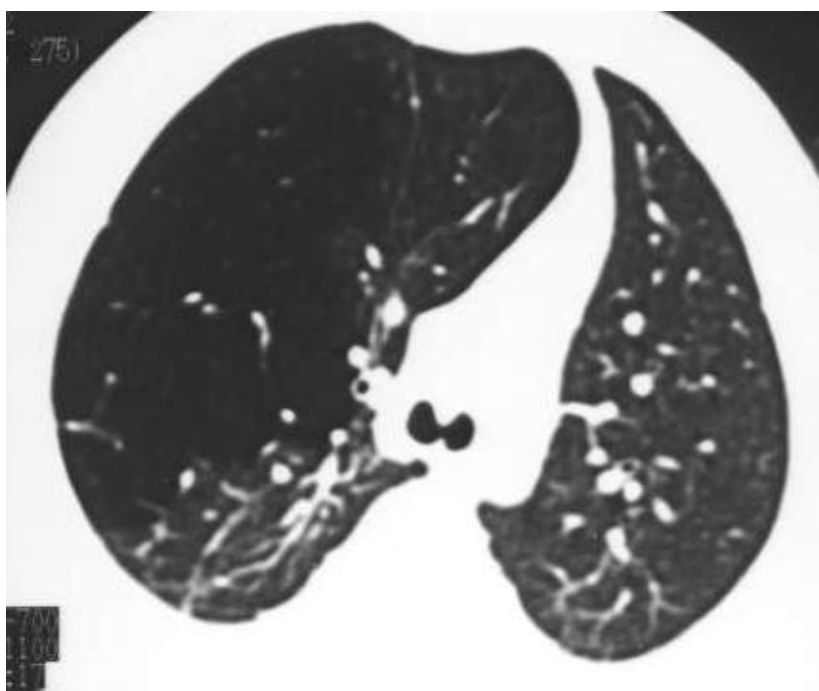


Figura 4. Enfisema lobar congênito. Tomografia computadorizada do tórax, revelando o lobo pulmonar superior direito hiperinsuflado, com formações bolhosas comprimindo as estruturas adjacentes e herniadas através do mediastino para o hemitórax esquerdo.

2.2. Epidemiologia e fenótipos

A preocupação com o estudo das alterações anatômicas dos pulmões acometidos por enfisema é bastante antiga na medicina e vem adquirindo ainda maior importância com o passar dos anos, especialmente em decorrência do grande aumento do tabagismo. Atualmente, o enfisema é a 4ª causa de morte nos Estados Unidos da América, afetando 14 milhões de pessoas ⁽³⁶⁾.

O enfisema pulmonar e a bronquite crônica são referidos em conjunto sob o acrônimo DPOC. Estima-se que doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) afete aproximadamente de 6 a 15,8% da população com idade superior a 40 anos, generalizando-se para população brasileira os dados obtidos no estudo PLATINO, em São Paulo ⁽⁷³⁾. A DPOC é a quinta maior causa de internamento no sistema público de saúde do Brasil, em maiores de 40 anos, com 196.698 internações e gastos aproximados de 72 milhões de reais ⁽⁷³⁾.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível ⁽⁴⁶⁾. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo. Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas devido ao persistente processo inflamatório, que tem consequências sistêmicas ⁽⁴⁶⁾.

O processo inflamatório crônico relacionado ao DPOC pode produzir alterações que vão desde os brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar) ^(46,73). Estas alterações anatomopatológicas, causadas principalmente pelo tabagismo, encontram-se em proporções variáveis em cada indivíduo afetado pela doença, tendo correlação com as manifestações clínicas apresentadas ^(46,88). Os extremos destas alterações são o enfisema pulmonar (dano predominante no parênquima pulmonar) e a bronquite crônica (dano principalmente bronco-bronquiolar).

O enfisema é definido atualmente como: “aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal acompanhado de destruição das paredes alveolares, sem fibrose óbvia” ⁽¹¹²⁾. Entretanto, a caracterização de um paciente como bronquítico crônico não é baseada apenas em alterações histopatológicas, mas fundamenta-se em critérios clínicos que compreendem episódios de tosse persistente e produtiva cujo tempo de duração perfaz três meses por ano, ao longo de dois anos consecutivos.

2.3. Achados clínicos e laboratoriais

A dispnéia é o sintoma mais encontrado. Pode ser diária ou intermitente e pode preceder a dispneia ou aparecer simultaneamente a ela. O aparecimento da tosse no fumante é tão frequente que muitos pacientes não a percebem como sintomas de doença, considerando-a como o “pigarro do fumante”. A tosse produtiva ocorre em aproximadamente 50% dos fumantes ⁽⁴⁶⁾. A dispneia é o principal sintoma associado à incapacidade, redução da qualidade de vida e pior prognóstico. É geralmente progressiva com a evolução da doença ^(46, 73, 88).

O diagnóstico clínico do enfisema é geralmente difícil, pois os pacientes com pequenos volumes de enfisema são geralmente assintomáticos ⁽¹¹²⁾. Aproximadamente 15% dos fumantes desenvolvem enfisema clinicamente significativo⁽⁴⁶⁾. Apesar da grande variabilidade de apresentações clínicas, o enfisema disseminado, entretanto, provoca tosse não produtiva e progressiva dispneia aos esforços. Com exceção do enfisema parasseptal, o grau de comprometimento funcional está relacionado à extensão do enfisema, mais do que ao tipo ⁽¹¹⁰⁾. O enfisema tende a ser associado ao fenótipo ofegante-róseo (do inglês: *pink-puffer*) caracterizado por dispneia, tosse não produtiva e gases sanguíneos relativamente normais, alcançados às custas de taquipneia ⁽¹⁵⁾. Por outro lado, os pacientes com bronquite crônica, têm fenótipo designado como inchado-cianótico (do inglês: *blue-bloater*), onde os sinais de enfisema não apresentam relevância significativa e os sintomas são predominantemente de bronquite crônica. Entanto, há

uma sobreposição considerável entre estes pacientes, sendo estes extremos menos freqüentes ^(46, 73, 88).

As provas de função respiratória no diagnóstico do enfisema refletem três importantes alterações ^(46, 73, 88). I: a obstrução de pequenas vias aéreas provocada pela perda de sustentação e alteração inflamatória de suas paredes. II: perda da elasticidade ou encolhimento pulmonar, III: perda de superfície alveolar. A obstrução de via aérea reduz o pico de fluxo e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). A perda da retração elástica pulmonar é compensada pela expansibilidade da parede torácica; quando a primeira está reduzida, a parede torácica se expande e, assim, aumentam os vários volumes pulmonares estáticos (volume residual, capacidade residual funcional, e a capacidade pulmonar total).

A diminuição das superfícies de troca gasosa decorrente da destruição das paredes alveolares reflete-se na redução de difusão de monóxido de carbono. A espirometria permite a avaliação de uma multiplicidade de parâmetros; porém, os mais importantes do ponto de vista de aplicação clínica são a CVF (capacidade vital forçada), o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) e a relação VEF1/CVF. A existência de limitação do fluxo aéreo é definida pela presença da relação VEF1/CVF abaixo de 0,70 após-broncodilatador ^(46, 73, 88).

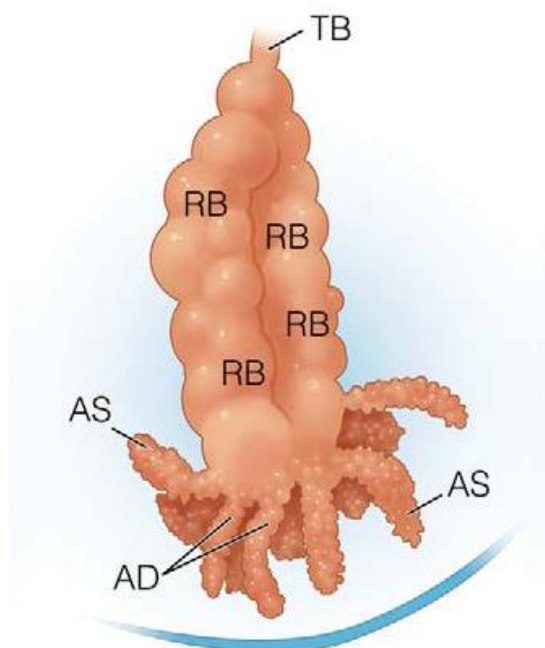
2.4. Anatomopatologia

A classificação anatomopatológica atual do enfisema foi proposta por Reid ⁽⁹¹⁾, fundamentada na sua distribuição em relação ao ácino, e dividida em 4 grandes grupos: Centriacinar (figura 5); Panacinar (figura 6); Parasseptal ou periacinar (figura 7) e Irregular (figura 8).

O tipo centriacinar, como o nome sugere, acomete a porção central do ácino, junto aos bronquíolos respiratórios. O tipo parasseptal só ocorre naqueles ácinos delimitados por tecido conjuntivo, sejam septos conjuntivos periféricos, pleuras e bainhas de tecido conjuntivo, peribrônquicas ou perivasculares. O enfisema do tipo

panacinar acomete todo o ácino. A classificação em enfisema irregular é reservada aos casos onde não é possível classificá-lo nos outros 3 tipos. Quando o enfisema encontra-se às margens de uma cicatriz nos pulmões, pode ser denominado como *enfisema paracicatricial*.

(A)



(B)

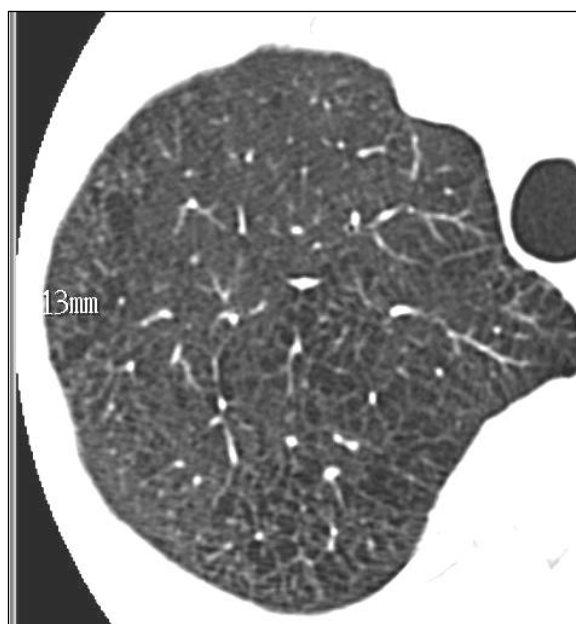
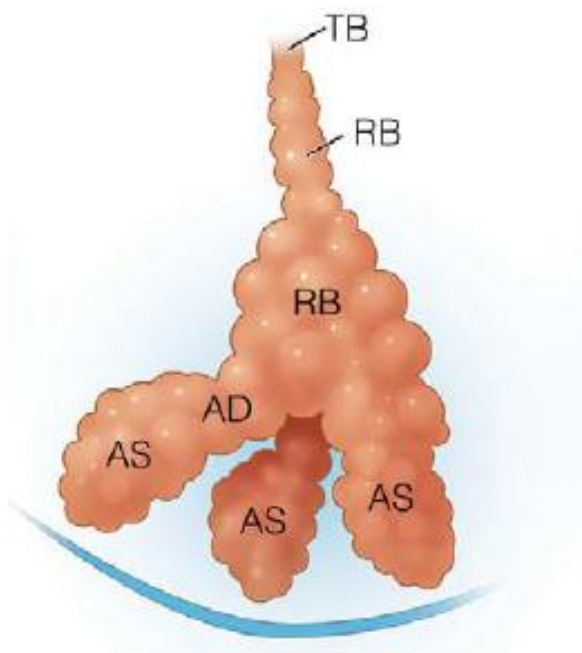


Figura 5. Representação esquemática do enfisema centriacinar⁽⁸⁹⁾ (A) e foto obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo centriacinar (B).

(A)

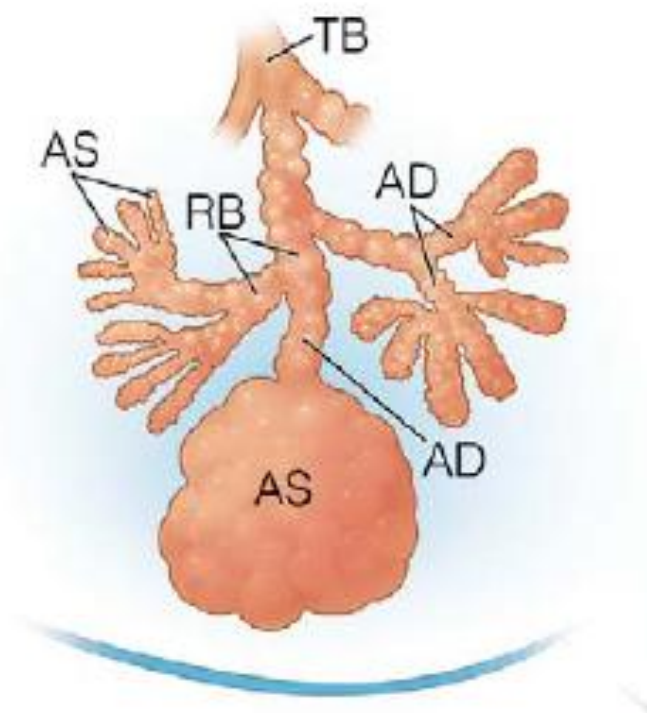


(B)



Figura 6. Representação esquemática do enfisema panacinar⁽⁸⁹⁾ (A) e imagem obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo panacinar(B). Imagem de TC em reconstrução coronal (C) com imagens adicionadas que simulam enfisema panacinar.

(A)



(B)

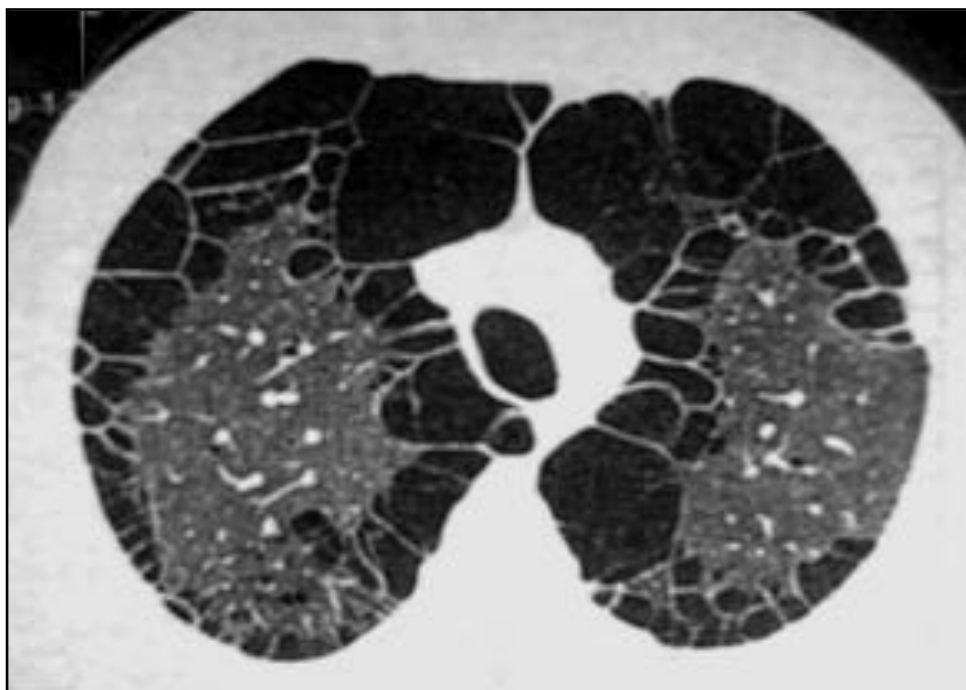


Figura 7. Representação esquemática do enfisema parasseptal ⁽⁸⁹⁾ (A) e imagem obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo parasseptal (B).

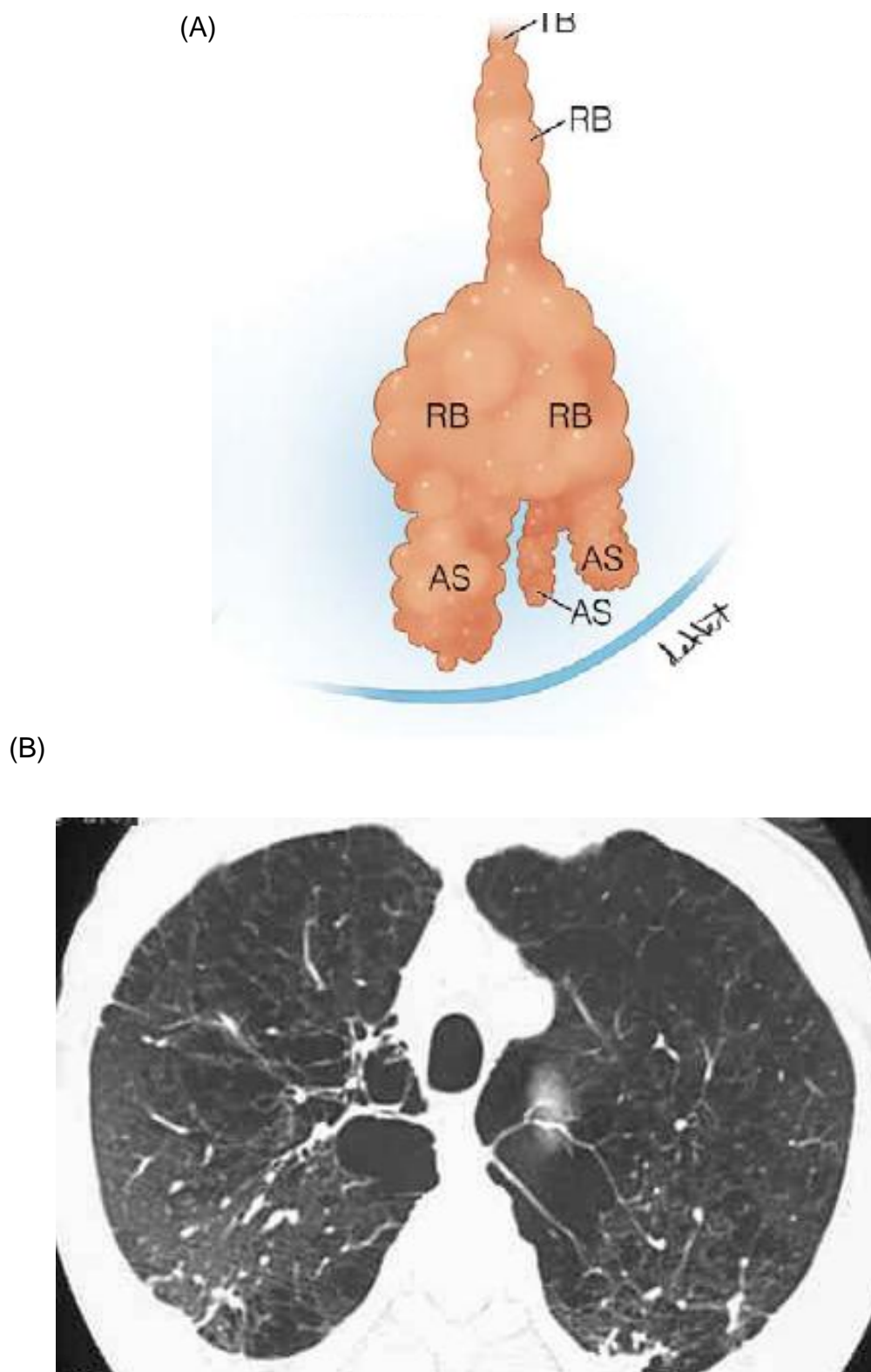


Figura 8. Representação esquemática do enfisema irregular ⁽⁶⁹⁾ (A) e imagem obtida por TCAR de paciente com enfisema com predomínio de lesões do tipo irregulares e paracatricial(B)

2.5. Correlação entre radiologia e patologia.

A correlação entre a anatomia patológica e a radiologia no estudo de enfisema deriva do conceito que “o excesso de radiotransparência na radiologia resulta de um aumento do volume de ar em relação à quantidade de tecidos pulmonares e sangue que os feixes de raios x encontram em seu trajeto”.

O rendimento da avaliação do enfisema pelo estudo radiológico simples é bastante limitado, não havendo anormalidade ao radiograma se não existir aprisionamento de ar^(72, 82, 91, 108). Nestes casos, a principal alteração é a redução da vasculatura, o que somente é perceptível muito tardiamente na história natural da doença, além de ser um critério de extrema subjetividade.

Quando há aprisionamento de ar, os critérios mais seguros são descritos no quadro 1⁽⁹¹⁾.

QUADRO 1: CRITÉRIOS PARA APRISIONAMENTO DE AR.

| | |
|---------------------------------|--|
| i) excesso de ar nos pulmões | <p>Diafragma rebaixado ou retificado, abaixo do sexto espaço intercostal, anterior, na inspiração máxima.</p> <p>Aumento do espaço claro retroesternal (maior que 3 cm).</p> <p>Persistência do aumento do espaço claro retroesternal na expiração.</p> <p>Redução da mobilidade diafragmática (menor que 3 cm) entre inspiração e expiração profundas. O deslocamento usual encontra-se entre 3 e 10 cm.</p> |
| ii) alterações cardiovasculares | <p>Coração alongado e verticalizado, com o diâmetro transversal, na sua maior extensão, inferior a 11,5 cm, permanecendo afilado mesmo com aumento do ventrículo direito.</p> <p>A artéria pulmonar pode estar dilatada, com exagero do abaulamento sub-aórtico.</p> <p>Os ramos hilares da artéria pulmonar podem estar alargados.</p> <p>Pode ocorrer diversão da perfusão sangüínea para as áreas menos acometidas.</p> |
| iii) presença de bolhas | <p>A presença de bolhas é inferida pela identificação de área de maior radiotransparência, avascular, podendo ou não estar delimitada por fina linha branca.</p> |

Quando todos os critérios estão presentes, o diagnóstico é de certeza⁽⁹¹⁾. Dentro do diagnóstico diferencial destes achados, o aumento de câmaras direitas do coração, com redução da vasculatura intrasegmentar, pode também ser identificado

em hipertensão arterial pulmonar sem enfisema. Estes critérios, apesar de específicos quando presentes, são pouco sensíveis, tendo como exemplo as bolhas que só estarão presentes em cerca de 1/3 dos casos^(72,82,91,108).

Em relação à apresentação radiológica e ao prognóstico, há estudo de sobrevida realizado por Simon e Medvei⁽¹⁰⁰⁾, onde 53% dos pacientes com bronquite crônica e enfisema diagnosticáveis ao radiograma de tórax estavam mortos em 5 anos e 70% em 10 anos⁽¹⁰⁰⁾.

2.6. Evolução da imagética na investigação do enfisema

O estudo radiológico convencional não permite a caracterização do enfisema, aos moldes da anatomia patológica, em centriacinar, panacinar, parasseptal ou irregular^(72,82,91,108). Por outro lado, a TCAR proporciona este discernimento em conformidade com a histopatologia⁽⁷²⁾.

Como anteriormente referido, na opinião de vários autores, a quantificação de enfisema pela radiologia convencional é falha^(72,82,91,108). Por isto, a tomografia computadorizada tomou tamanha importância na avaliação imagética do enfisema pulmonar. Vários estudos têm sido dedicados à detecção, à correlação com a anatomia patológica e à quantificação de enfisema por tomografia computadorizada (3,4,13,27-30, 38, 50,51,55,59,66,76,78,92,101,102,112,114).

A quantificação por escore visual (figura 9) geralmente utiliza escala de 1 a 4 ou 5, graduando a doença conforme acometimento 0%, 25%, 50%, 75% ou 100% dos pulmões⁽¹¹⁷⁾. A correlação desta técnica com a anatomia patológica apresenta uma correlação de $r=0,91$ *in vitro* (com espécimes pulmonares de cadáveres). *In vivo*, esta correlação é de $r=0,81$ ^(50,82,117). Deve-se considerar, contudo, que existem limitações naturais quando se utiliza análise subjetiva para a quantificação de enfisema, seja por método radiológico, ou por avaliação macro ou microscópica da anatomia patológica.

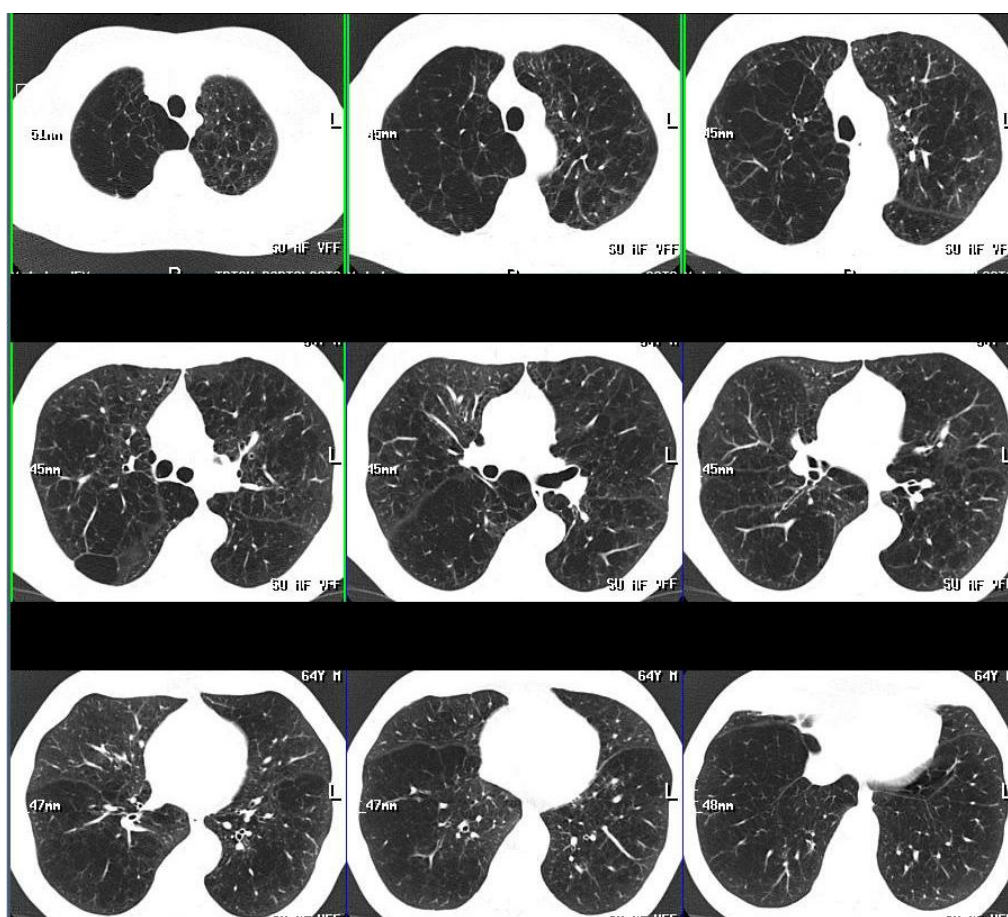


Figura 9. Quantificação visual (subjativa) em TCAR demonstrando enfisema difuso.

O passo seguinte à estratificação em classes é a quantificação com uso de grades superpostas, proposta por Tuhlbeck e Müller ⁽¹¹²⁾. Esta é uma técnica com boa correlação anatomopatológica; porém, demasiadamente trabalhosa e com algum grau de subjetividade. Outro fator limitante na quantificação por grades é a seleção da janela utilizada para documentar o filme, muitas vezes inadequada para ressaltar as áreas hipodensas do enfisema ^(28-30,102). Uma limitação comum às duas técnicas é a falta de consenso sobre o número mínimo de cortes tomográficos necessários. Além destes problemas, a corrente do tubo (mA) influencia na detecção visual do enfisema à TCAR ⁽⁶⁵⁾.

Como se poderia prever, a comparação entre os métodos de quantificação por escores visuais e aqueles realizados automaticamente por computação gráfica demonstrou diferença significativa a favor da automação ⁽¹⁰⁾.

Em 1994, Hayuhrst e cols⁽³⁸⁾ demonstraram que pacientes com enfisema têm mais áreas com densidade entre -900UH e -1000UH , quando comparado aos não-enfisematosos. Este achado representa mais um passo importante no uso da quantificação automática, pois demonstra pela primeira vez que as áreas enfisematosas têm uma densidade inferior às zonas de pulmão normal. Posteriormente, estudos realizados por Uppaluri e cols⁽¹¹⁴⁾ confirmam a proposição de que a TC é capaz de discriminar, de maneira objetiva, pacientes enfisematosos dos não-enfisematosos.

A máscara de densidades, apresentada por Müller e cols⁽⁷⁹⁾, foi uma das técnicas de maior importância na avaliação automatizada do enfisema, estando citada em praticamente todos os demais artigos. Este foi o primeiro estudo em grande escala com objetivo de diagnóstico do enfisema com a utilização da tomografia computadorizada com auxílio computacional. A correlação da graduação por máscaras de densidades, com a anatomia patológica, chega a $r=0,89$ ⁽⁷⁹⁾.

A introdução da TC helicoidal de múltiplas fileiras de detectores (TCMD) abriu novos horizontes. Neste tipo de equipamento é possível realizar uma varredura contínua na extensão de todo o tórax, em uma única apneia de aproximadamente 5 segundos. O resultado desta varredura é um volume de dados e não mais uma matriz de dados, como no caso da TCAR. Hoje os equipamentos de TCMD já estão bastante difundidos no mercado. Com eles, o volume de dados referentes aos pulmões pode ser adquirido em 5 segundos, o que é um tempo curto. Graças à TCMD, é possível criar reconstruções tridimensionais dos volumes mensurados, recurso tecnológico que vem ganhando espaço cada vez maior na investigação das alterações do tórax^(1,47,87).

O limiar de separação entre o pulmão normal e o parênquima enfisematoso tem sido estudado por muitos autores^(28, 65, 75). Os estudos anteriores a TCMD eram realizados com cortes tomográficos de espessura em torno de 10 mm, o que inviabiliza a comparação com os dados de TCMD. Foram os estudos em TCAR de Gevenois e cols, sobre o limiar de separação em -950UH ⁽²⁸⁾, que possibilitaram uma maior segurança com relação à correlação por cortes finos com a mensuração tomográfica do enfisema. Posteriormente, em trabalhos mais recentes, Madani e

cols ⁽⁶⁶⁾ investigaram esses limiares em TCMD e propuseram os valores de -950UH e -970 UH. Atenção deve ser dada ao fato de que, apesar do trabalho de Madani e cols ⁽⁶⁶⁾ ser realizado em TCMD, ele utilizou aquisição axial. Portanto, seus dados são, obviamente, expressos em área e não em volume. Um limiar volumétrico de correlação ente a TC e o enfisema ainda não foi demonstrado na literatura.

2.7. A Densitovolumetria Pulmonar

Nesta técnica tomográfica específica, o foco de interesse está nas reconstruções tridimensionais do parênquima pulmonar, separadas (segmentadas) pelas densidades contidas em duas faixas estabelecidas com base (i) nos estudos de *Gevenois e cols* ⁽²⁷⁻²⁹⁾ e *Madani e cols* ⁽⁶⁶⁾, (ii) no filtro de reconstrução sem reforço de contornos, (iii) na colimação dos feixes de raios-X, (iv) na densidade própria do ar à escala Hounsfield. Por isto, foi selecionada a faixa entre -950 (-970) UH e -250 UH, para as densidades de pulmões normais, e a faixa das densidades menores que -950(-970) UH para as zonas anormais. A denominação do estudo é derivada do exame de quantificação da densidade mineral óssea: densitometria óssea. O elemento volumetria foi acrescentado para transmitir a informação de que os resultados são apresentados por imagens tridimensionais com valores em volume (ml). Esta denominação foi cunhada pelo Dr. Klaus Irion em sua tese de Doutorado, que descreveu os padrões de normalidade da técnica para aparelhos helicoidais simples ⁽⁴⁵⁾.

O exame pode medir volumes pulmonares dentro de qualquer faixa de densidades. No caso da pesquisa de hiperdistensão ou enfisema, as densidades são separadas em duas: uma representando as porções com densidade pulmonar usual e outra as porções dos pulmões cuja densidade esteja muito próxima da densidade do ar (-EI950, -EI970), como explicado acima.

Como resultado, apresentam-se 3 figuras tridimensionais. Uma das figuras de cada conjunto corresponde à representação espacial das zonas de pulmão normal;

outra, às zonas de pulmão anormal (figura 8). Cada uma destas figuras é acompanhada do valor correspondente ao volume que ocupam, expressos em mililitros. A terceira figura é uma composição das outras duas, também em 3D; porém, em transparência, fornecendo ao observador uma ideia exata da distribuição espacial das zonas hiperexpandidas, no todo dos pulmões (Figura 8).

Na apresentação básica, as figuras 3D dos pulmões são vistas de frente. Outros ângulos de visada, quaisquer ângulos, podem ser acrescentados à apresentação dos resultados, pois as imagens podem ser rotadas em qualquer direção.



Figura 10. Densitovolumetria pulmonar, com pulmões cheios. A, demonstra o volume pulmonar total. B, o volume de enfisema. C, A e B estão sobrepostos, demonstrando a distribuição das áreas de enfisema.

Com este recurso, a avaliação imagética do enfisema deixa de ser baseada nos achados de uma restrita amostra dos pulmões, dada por alguns cortes isolados de TCAR ^(3, 4, 10, 34, 36, 49, 56). Passa, então, a ser efetuada com base nos dados do todo dos pulmões. A identificação e a quantificação do enfisema tornam-se, deste modo, automatizadas, independentes da subjetividade do radiologista. O exame mede todo o volume pulmonar com densidade anormal e, também, todo o volume de pulmão com densidade normal. A soma destes dois volumes complementa o todo dos pulmões ^(3,4,16,47, 50,74,87).

A densitovolumetria já foi objeto de estudo por parte de outros autores, que demonstraram a aplicabilidade do método, ao compará-lo aos métodos tradicionais de detecção e à quantificação do enfisema (escore visual e análise por histogramas) ^(10,50,74,87). Este estudo tem sido cada vez mais acreditado pelos pesquisadores de enfisema, tendo como expressão importante a recomendação da Sociedade Europeia de Pneumologia (*European Respiratory Society*) para o uso da tomografia computadorizada como ferramenta de mensuração nos estudos para testes terapêuticos do enfisema ⁽⁸³⁾.

2.8. O envelhecimento e o enfisema pulmonar

Durante as duas primeiras décadas de vida, os pulmões passam por uma fase de crescimento e maturação. O número máximo de alvéolos é atingido em cerca de 10 - 12 anos de idade e, posteriormente, a maturação do sistema respiratório acelera até a função máxima ser alcançada, aproximadamente a idade de 20 anos para mulheres e 25 anos para os homens. Durante todo o resto da vida, o envelhecimento está associado a uma progressiva diminuição no desempenho do pulmão; no entanto, a menos que acometido por alguma forma de doença, o sistema respiratório permanece capaz de manutenção adequada troca gasosa durante toda vida ^(57,81).

Uma das mais importantes alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento é a diminuição da complacência pulmonar ⁽¹⁹⁾. As propriedades

elásticas do pulmão podem ser separadas em dois componentes: as forças de superfície e as forças de tecido ⁽¹⁹⁾. Não há evidências até agora de que a força da superfície de revestimento das unidades respiratórias terminais altere o seu comportamento de base mecânica com a idade. Nenhuma mudança na qualidade ou quantidade de surfactante alveolar tem sido descrita, nem há qualquer evidência de alteração de função em pneumócitos tipo II ⁽¹⁹⁾. Contudo, mudanças no parênquima pulmonar e na parede torácica são funcionalmente significantes. Na parede torácica, há uma diminuição da complacência, ocasionada principalmente por limitações no esqueleto ósseo, como fraturas vertebrais e espondilose e uma progressiva perda de força nos músculos relacionados com a respiração ^(19,23).

A pressão de complacência do pulmão diminui normalmente com o envelhecimento conforme fórmula previamente descrita (cmH₂O.yr $0,1 \pm 0,2-1$)^(84,113). Estas alterações são geralmente atribuídas a modificações no tecido conjuntivo pulmonar. Os estudos bioquímicos sugerem, no entanto, que o conteúdo total de colágeno e elastina do pulmão não se alteram com o envelhecimento ⁽⁶³⁾. O que acontece é que o colágeno fica mais estável por causa do aumento do número de ligações intermoleculares cruzadas. A hipótese presente é que a capacidade elástica é perdida porque existem mudanças no arranjo espacial da rede de fibras de colágeno ou por causa da presença de um novo elemento denominado pseudoelastina ⁽¹⁹⁾.

Os estudos em camundongos com envelhecimento acelerado demonstraram um aumento notável de tamanho ducto alveolar com o curso do envelhecimento. Identificaram-se, também, o alargamento dos espaços aéreos terminais, caracterizados como uma destruição relativamente homogênea, com raros infiltrados celulares nos alvéolos, sugerindo que o alargamento do espaço aéreo não resultou da inflamação do parênquima pulmonar, em oposição ao que é visto no enfisema ^(58,109,133).

Turner et cols ⁽¹¹³⁾ relataram que, em indivíduos com idades entre 20 ± 60 anos, a relação do peso do pulmão com o peso corporal não diminui com o envelhecimento, o que sugere pouca ou nenhuma destruição do pulmão, ou uma 'substituição' de tecidos ^(58,109). Durante o curso do envelhecimento, os ductos

alveolares aumentam seu diâmetro e os alvéolos tornam-se mais largos e rasos. Após quarta década de vida, uma proporção das fibras elásticas dos bronquíolos respiratórios e alvéolos degenera o que diminui sua complacência ⁽¹¹⁵⁾. Estas mudanças são mais marcantes ao redor dos ductos alveolares. Conseqüentemente, a dilatação dos dutos alveolares ocorre, e isto é seguido pelo alargamento dos espaços aéreos ⁽²³⁾. Este alargamento é notavelmente homogêneo, ao contrário da distribuição irregular de alargamento do espaço aéreo no enfisema. (Figura 11).

Estudos morfométricos têm consistentemente encontrado um aumento da distância média entre as paredes dos espaços aéreos e uma diminuição da superfície das paredes do espaço aéreo, por unidade de volume pulmonar ^(33,111,113). Estas alterações têm início na terceira década de vida e progridem de forma linear e contínua, resultando em uma diminuição da superfície das paredes do espaço aéreo de $25 \pm 30\%$ em nonagenários ^(33,111). Embora essas mudanças sejam histologicamente diferentes do enfisema pulmonar, onde há destruição das paredes alveolares, elas resultam em mudanças semelhantes na complacência pulmonar. Da mesma forma que o enfisema pulmonar, estas alterações ocasionam uma redução dos tecidos de suporte em torno das vias aéreas, onde há uma tendência ao colapso das pequenas vias aéreas (<2 mm) e conseqüente alterações no fluxo aéreo. Este fenômeno de alterações morfo-estruturais no parênquima pulmonar associado ao envelhecimento tem sido denominado na literatura como "enfisema senil" ⁽¹¹⁵⁾.

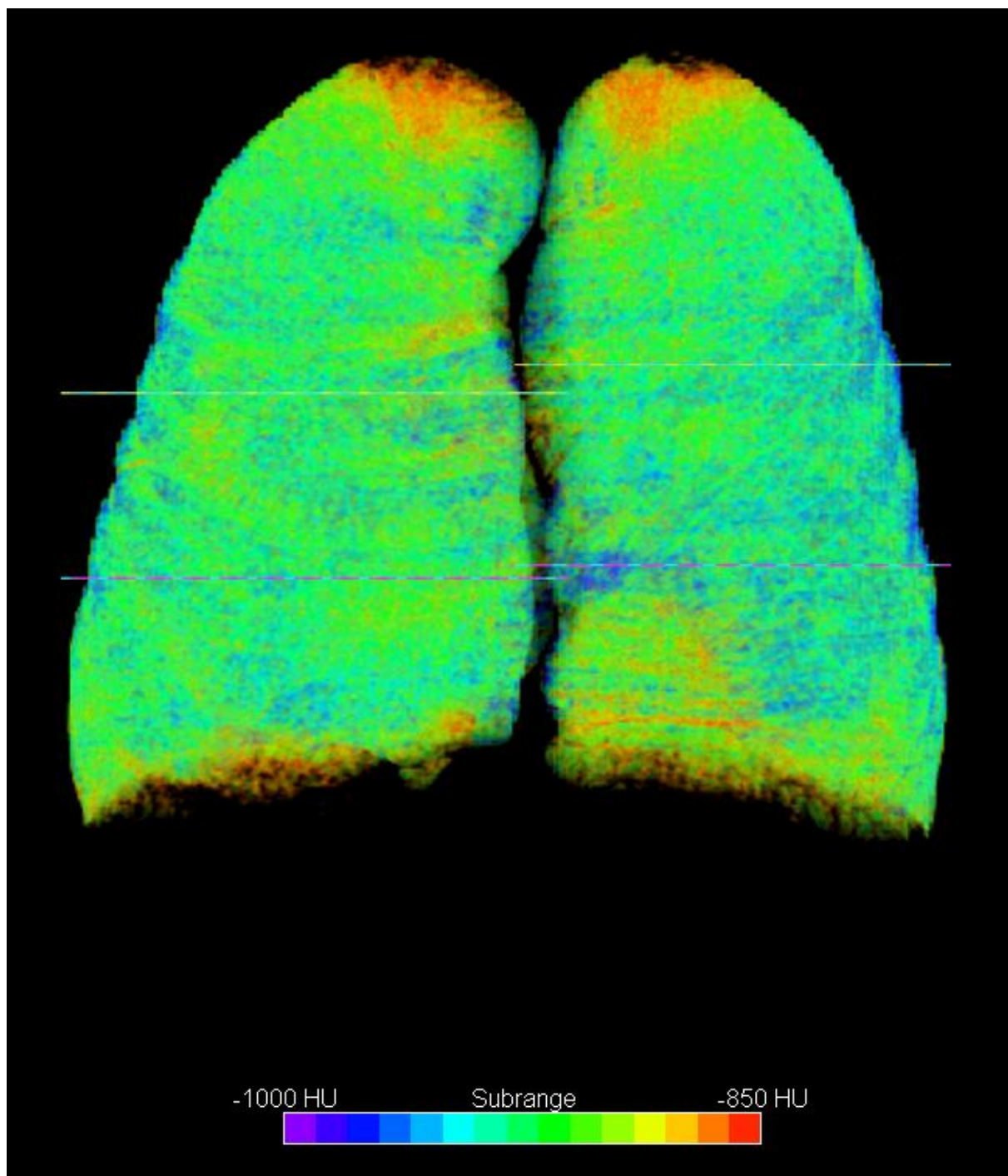


Figura 11. Demonstração por tomografia computadorizada tridimensional das áreas de aumento volumétrico das pequenas vias aéreas, denominado enfisema senil (áreas em azul) em um paciente com 85 anos. Note a homogeneidade da distribuição das áreas de enfisema senil.

2.9. Alterações radiológicas associadas ao envelhecimento do sistema respiratório

Com uma frequência crescente, exames radiológicos são realizados em pacientes idosos devido ao aumento progressivo da idade média da população, causado pelas melhores condições de vida e progressos na medicina ⁽⁶⁷⁾. Nos idosos, muitas vezes é difícil estabelecer o que é a normalidade, ou melhor, o grau de 'compatibilidade com a faixa etária'. Isto ocorre devido às numerosas modificações anatômicas e fisiológicas que ocorrem durante o processo de envelhecimento. Neste contexto, o problema que se impõem na prática clínica é reconhecer até que ponto o envelhecimento é normal, e o ponto em que se iniciam as alterações patológicas ⁽⁹⁵⁾.

Dividiremos estas alterações em três grandes grupos: 1. Parede torácica, 2. Mediastino e 3. Parênquima pulmonar.

2.9.1. Alterações radiológicas relacionadas ao envelhecimento da caixa torácica

A redução na espessura dos músculos parietais é constante e está bem demonstrada por tomografia computadorizada (TC), especialmente quando comparados com indivíduos mais jovens (Figura 12). Esta redução é uma das principais causas de aumento da radiotransparência pulmonar em idosos⁽⁴⁴⁾.

Outro achado com grande prevalência são as calcificações da cartilagem costal. Em geral, a cartilagem calcifica com certo padrão, que é na periferia nos homens e no centro nas mulheres, embora às vezes possam ter uma aparência nodular ⁽⁹⁵⁾.

A coluna vertebral é outro sítio onde as modificações degenerativas relacionadas ao envelhecimento são prevalentes. As principais alterações são a osteoporose e a espondilose. O termo espondilose engloba as alterações

degenerativas da coluna, entre elas a redução de espaços intervertebrais, a esclerose óssea adjacente aos discos intervertebrais e a osteofitose marginal vertebral. A osteofitose é, em geral, mais pronunciada sobre o lado direito da vertebral coluna por causa da proteção da aorta ao lado esquerdo. A acentuação da cifose dorsal, associada a maior convexidade do esterno, contribui para uma configuração fenotípica do tórax do idoso, denominada 'tórax em barril' (Figura 13).

Outro achado importante é que, no idoso, embora quase sempre em posição normal, o diafragma mostra frequentemente protuberâncias devido à hipertrofia muscular e discinesia de algumas áreas, particularmente no lado direito, provavelmente causada pelo esforço deste hemidiafragma na manutenção da relação anatômica entre o pulmão e o fígado ^(12, 120).

Estes achados relacionados tendem a realizar uma 'fixação' da coluna vertebral, reduzindo de forma importante a complacência pulmonar.

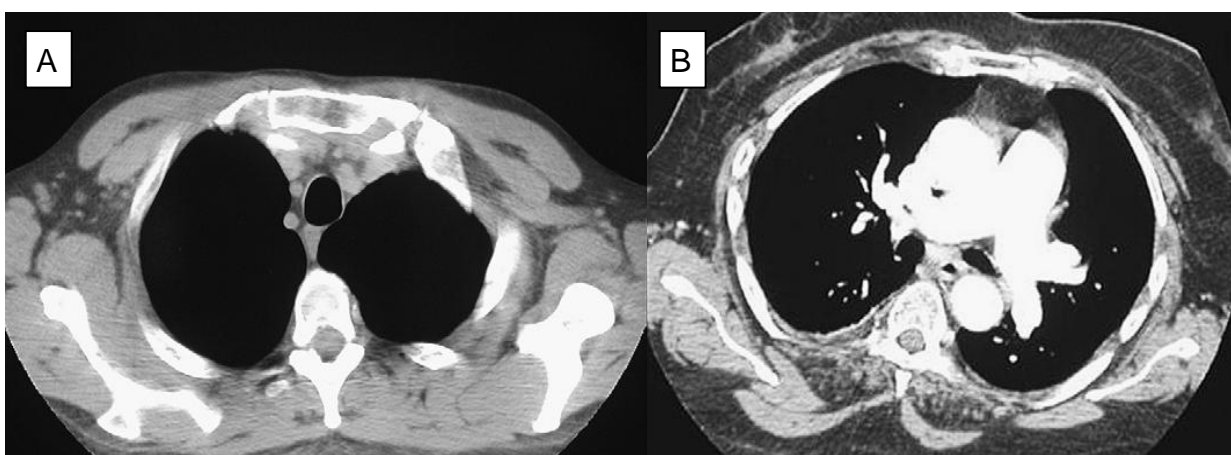


Figura 12. Em A um indivíduo de 25 anos e em B, um com 85 anos. Compare a espessura da musculatura parietal. Observe a lipossustituição dos músculos longuíssimos do dorso em B.



Figura 13. Paciente com 80 anos e acentuação da cifose dorsal associada a maior convexidade do esterno, o que contribui para a denominação de 'tórax em barril'.

2.9.2. Alterações radiológicas relacionadas ao envelhecimento do mediastino

As alterações relacionadas ao envelhecimento no coração, infelizmente, são avaliáveis em aproximadamente 10% da população, que é poupada de condições patológicas muito comuns nesta faixa etária (hipertensão arterial, aterosclerose, enfisema pulmonar, bronquite crônica, diabetes, insuficiência renal, e assim por diante) ou por um estilo de vida não-saudável (redução da atividade física, dieta inadequada, abuso de álcool e tabaco) ^(5,75).

As principais alterações que caracterizam o 'coração do idoso' são: 1. Um aumento da massa muscular e espessura do miocárdio do ventrículo esquerdo, em particular, devido à hipertrofia dos miócitos e ao aumento da matriz de tecido conjuntivo (Figura 14); 2. O espessamento marginal das valvas cardíacas (muitas vezes mitral e aórtica) devido a depósito de gordura, colágeno e sais de cálcio, com inicial desgaste do anel valvar que, em nível da valva mitral, provoca uma insuficiência leve em cerca de 90% dos pacientes saudáveis com idade superior a

80 anos (Figura 15); 3. A esclerose coronária, que causa possíveis alterações da perfusão cardíaca ^(5,6,11,21,22,71,75). Estas alterações podem facilitar a descompensação no momento de sobrecarga por um fator externo, como, por exemplo, nos processos infecciosos.

As alterações anatômico-patológicas da aorta compreendem o alongamento e dilatação, que são os principais fatores responsáveis pelo alargamento do mediastino superior na radiografia de tórax do idoso ⁽²⁰⁾. As calcificações parietais da aorta apresentam-se na grande maioria dos pacientes, com maior prevalência no arco e da porção de descendente. Estas alterações nem sempre se referem à gravidade da situação clínica, mas podem estar associadas a várias condições (tais como insuficiência renal crônica e assim por diante), sendo, portanto muito inespecíficas ao estudo radiológico. ^(67,75)

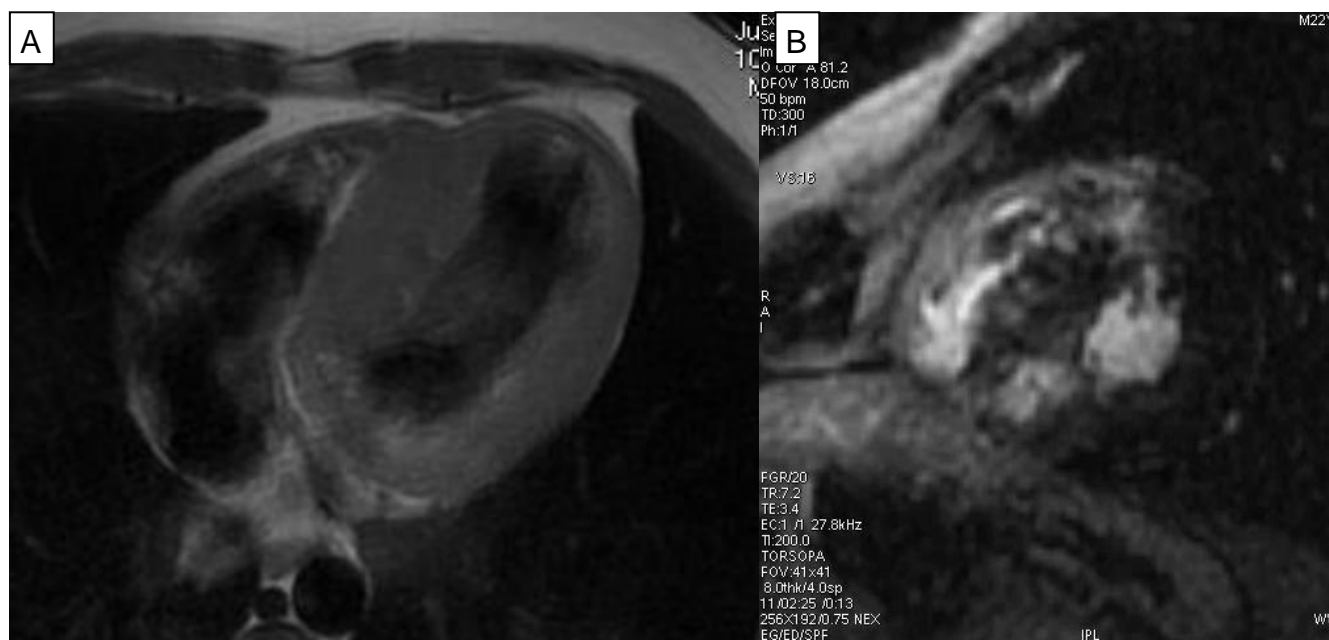


Figura 14. Ressonância magnética cardíaca demonstrando em A (sequência ponderada em T1, no plano axial) um aumento da espessura do miocárdio, compatível com hipertrofia deste e, em B (sequência ponderada em T1, no plano sagital) identifica-se um aumento do tecido conjuntivo no interior do miocárdio, demonstrado pelas áreas de aumento de sinal na sequência de realce tardio.

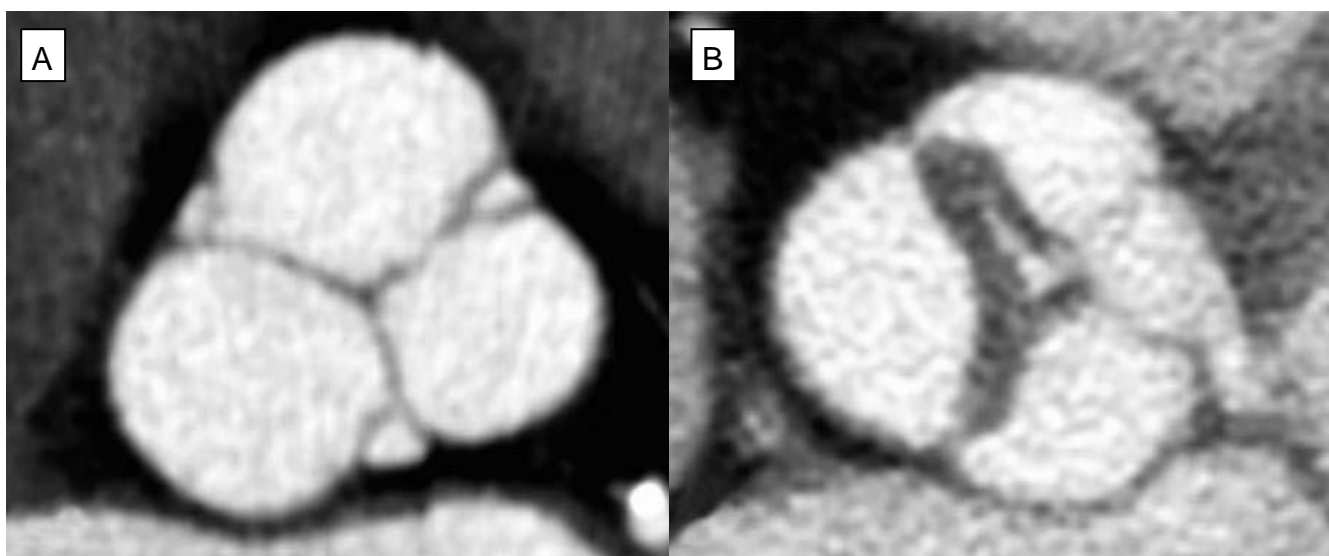


Figura 15. Tomografia computadorizada cardíaca. Em A, identifica-se uma reconstrução de uma valva aórtica normal em um paciente jovem em sístole. Em B, observa-se uma reconstrução de uma valva aórtica com espessamento dos folhetos em um paciente com 88 anos sem sístole e sem história de doença cardiovascular.

2.9.3 Alterações radiológicas relacionadas ao envelhecimento do parênquima pulmonar

As alterações parenquimatosas relacionadas ao envelhecimento são causadas pelo reduzido fluxo sanguíneo da circulação sistêmica através das artérias brônquicas e pelas já citadas alterações quantitativa/qualitativas do colágeno e da complacência pulmonar^(12,120). A porcentagem de influência de cada um destes fatores ainda não é demonstrada na literatura. A consequência fisiopatológica inicial destas alterações é um alçaponamento aéreo devido ao fechamento do distal das pequenas vias aéreas, com um aumento progressivo do volume residual.

Este mecanismo é análogo ao do enfisema pulmonar, com ausência de sinais de inflamação e de aumento significativo na capacidade pulmonar total^(32,98). Ao mesmo tempo, a relação ventilação/perfusão é alterada por causa de uma redução no número de alvéolos com a troca do gás normal, o que tem duas consequências fisiopatológicas: um aumento do espaço morto-fisiológico e o efeito 'shunt'. Ambos ocasionando uma redução da pressão arterial de oxigênio^(32,98).

Além disso, identifica-se uma pequena hipertensão pulmonar (uma expressão clínica da pequena esclerose vascular) que pode redistribuir cranialmente o fluxo pulmonar e ser confundido com sinais incipientes de descompensação cardíaca (DC). Em tais casos, a DC esquerda pode ser avaliada apenas por sinais tardios, como o alargamento das estruturas hilares e espessamento dos contornos vasculares, que são uma indicação de edema intersticial ^(25,68,69).

Ao estudo tomográfico computadorizado do parênquima pulmonar, identificam-se alguns achados radiológicos muito comuns em idosos, os quais se especulam que tenham pelo menos alguma relação com as alterações do colágeno. Estes achados são os seguintes ⁽⁹⁸⁾: 1. Atelectasias laminares, mais proeminentes na expiração, na maioria das vezes posterior e basal; localizada em áreas dependentes; 2. Espessamentos lineares subpleurais ⁽⁹⁸⁾.

3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO

3.1. Local do estudo

O estudo foi realizado na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e no Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre.

3.2. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo com enfoque na descrição de padrões da normalidade em testes diagnósticos. A pesquisa envolve a aferição do enfisema por tomografia computadorizada em pacientes sem nenhuma doença pulmonar detectável. Foram revisadas todas as tomografias de tórax dos pacientes que realizavam estadiamento de neoplasia extrapulmonar na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e do Hospital Moinhos de Vento, no período de 01/01/2008 até 01/01/2009. Destes foram selecionados 32 pacientes que apresentavam tomografia de tórax normal e, após revisão do prontuário, apresentavam neoplasia localizada, sem sinal de disseminação linfonodal ou à distância. Estes pacientes também apresentavam anamnese e exame físico normais. Posteriormente, realizaram-se as aferições densitométricas.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Os critérios de Inclusão no estudo compreenderam:

- Estudo tomográfico de tórax normal em inspiração e expiração;

- Ausência de histórico de qualquer tipo de doença pulmonar no passado, exposição ocupacional a poeiras ou produtos químicos nocivos, uso atual ou passado de medicamentos que estão associados à lesão pulmonar;
- Ausência de alteração a anamnese e exame físico;
- Não tabagistas e ausência de histórico de tabagismo passivo (familiares tabagistas na mesma residência);
- Os pacientes incluídos tinham que preencher os seguintes quesitos:
 - Altura - Sexo masculino - 1,7 m a 1,85 m;
Sexo feminino - 1,6 m a 1,75 m.
 - Peso - Sexo masculino - 65 kg a 90 kg.
Sexo feminino - 55 kg a 80 kg.
- Ausência de sinais de disseminação da neoplasia pulmonar em estadiamento nos exames realizados, que incluíram no mínimo uma TC de crânio, tórax e abdômen.

Os critérios de exclusão do estudo foram todos os pacientes com diagnóstico concomitante de qualquer doença respiratória que alterar a atenuação média do parênquima pulmonar (Pneumonias intersticiais ou alveolares, doença da via aérea, ou espessamento de paredes brônquicas, alçaponamento aéreo na TC em expiração). Após a revisão dos prontuários médicos, qualquer história de doença pulmonar prévia, tabagismo ativo ou passivo foram também consideradas como critérios de exclusão. Outrossim, também foram excluídos aqueles incapazes de realizar manobra de apneia inspiratória adequada a TCMD, e apresentavam artefato de respiração. Estes critérios de exclusão são revisados por dois radiologistas torácicos com 10 anos de experiência.

Das 4603 TCs iniciais realizadas no período do estudo, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, nossa amostra final compreendeu uma coorte de 32 pacientes não-tabagistas sem doença pulmonar reconhecível (16 homens, 16 mulheres) com idade entre 23 a 78 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos pela faixa etária. O grupo de jovens (idade inferior a 50 anos) teve 16 pacientes (8 homens e 8 mulheres) e a idade média foi de 32,8 anos (DP = 9). O

grupo de idosos (idade superior a 50 anos) com 16 pacientes (8 homens e 8 mulheres) e a idade média foi de 63,5 anos (DP = 8,6). Os pacientes foram pareados pela massa corpórea e sexo para excluir a influência destas na avaliação da influência da idade no enfisema pulmonar.

3.4. Tomografia Helicoidal de múltiplas fileiras de detectores.

Na aquisição de imagens, foi utilizado um tomógrafo helicoidal da marca *Siemens Medical Solutions*, modelo *Somatom Sensation Cardiac 64 CT* (Erlangen-Nuremberg, Alemanha). O aparelho possui 64 fileiras de detectores e utiliza os seguintes programas para seu funcionamento: versão do programa do tomógrafo *Syngo* e filtro *Soft* (Figura 16).



Figura 16. Fotografia da tomografia computadorizada de 64 canais (Somatom Sensation Cardiac 64 CT) em que foram obtidas as imagens tomográficas.

3.5. Técnica de aquisição do estudo imagético

Cada exame seguiu o seguinte protocolo:

- Aquisição do radiograma digital (escanograma) do tórax para orientação (Figura 17).



Figura 17. Escanograma de tórax, para orientação.

- Aquisição de varredura tomográfica helicoidal, com pulmões cheios, cobrindo toda a extensão dos pulmões (Figura 18). A varredura seguiu sempre a orientação no sentido da base para os ápices pulmonares. Os parâmetros de aquisição foram:
 - 0,75 mm de espessura de corte tomográfico;
 - 62,5 mm de deslocamento, em cada circunvolução do tubo;
 - Fator de passo (incremento) = 1,375;
 - Tempo de 0,7 segundo para cada circunvolução do tubo;
 - Filtro sem aguçamento de contornos;
 - Dose: 200 mAs e 120 quilovolts.

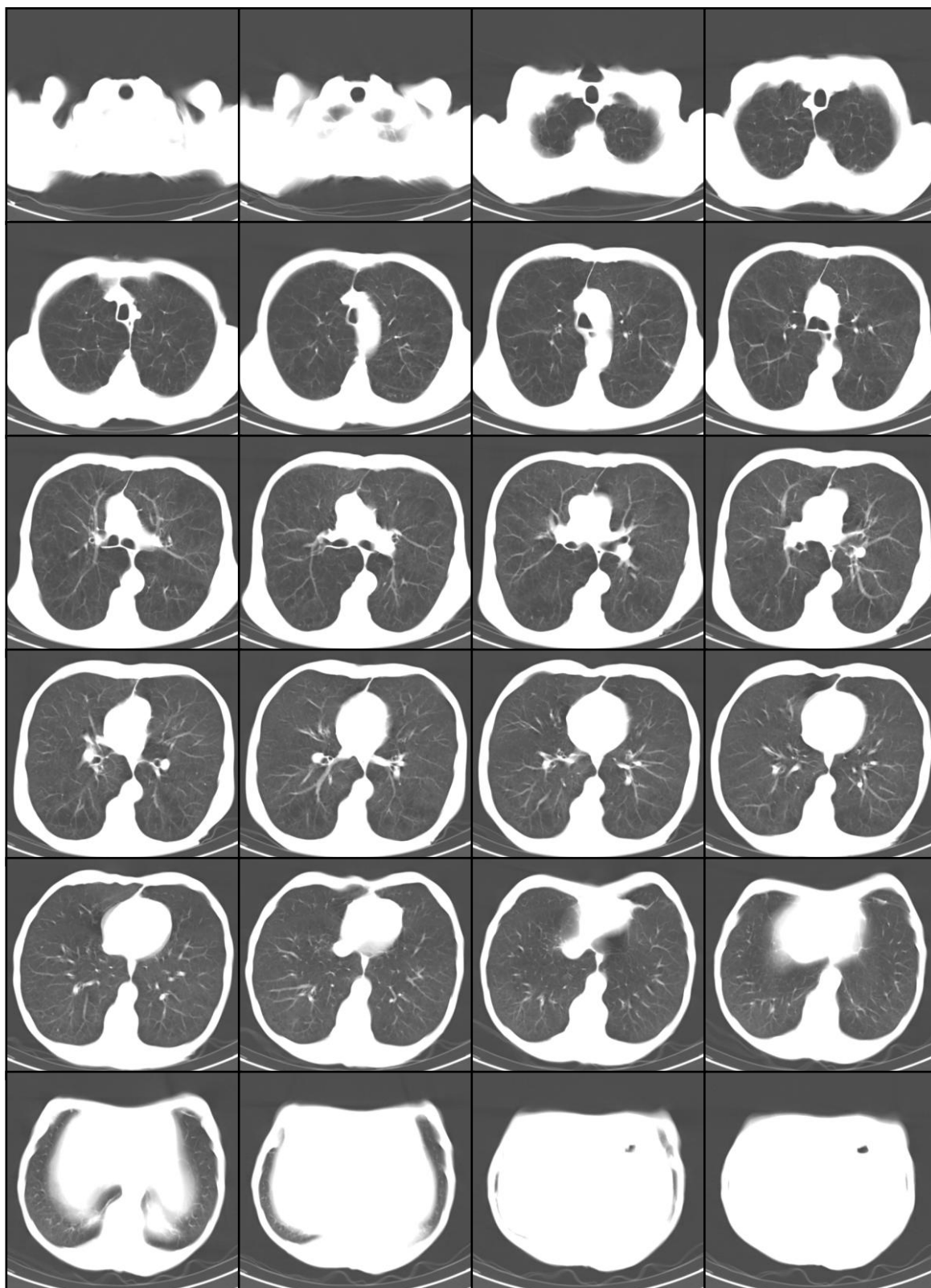


Figura 18. Série de cortes axiais obtidos após varredura helicoidal, em apneia inspiratória (um em cada 20 cortes contíguos estão representados).

- As imagens adquiridas são, então, transmitidas para um computador dedicado para processamento de imagens com programa específico. Este conjunto, composto pelo computador e pelo programa de computação gráfica, é denominado estação de trabalho.
- Adicionalmente, foram adquiridos 5 cortes tomográficos em expiração para avaliação de alçaponamento aéreo.

3.6. Estação de trabalho

A estação de trabalho utilizada foi uma Syngo InSpace4D, fabricada pela Siemens (Erlangen, Germany), (Figura 19) com o uso do programa *automated lung parenchyma analysis software* (Siemens, Erlangen, Germany).



Figura 19. Estação de trabalho uma Syngo InSpace4D, fabricada pela Siemens (Erlangen, Germany).

3.7. Técnica de quantificação do enfisema pulmonar: Densitovolumetria pulmonar

A densitovolumetria pulmonar de cada caso foi realizada na estação de trabalho, anteriormente citada, com o uso do programa específico denominado programa automated lung parenchyma analysis software (Siemens, Erlangen, Germany). Este programa é utilizado somente para mensuração do enfisema pulmonar e realiza as aferições conforme os passos que seguem.

1. Determinação do volume contido entre -1024 UH e -250 UH no pulmão contra lateral ao nódulo, em apneia inspiratória, representativo do volume pulmonar total, denominado TLV (do inglês total lung volume).

- Seleção da série de imagens da varredura helicoidal em apneia inspiratória.
- Inicialização da ferramenta de volume com demonstração das variações de densidades contidas na série.
- Aplicação do programa que realiza uma segmentação deste conjunto de imagens, das áreas com densidade entre -1024UH e -400UH em um único corte coronal (Figura 20). Estas densidades são representativas dos volumes de pulmão com densidade atenuada pela presença do parênquima pulmonar e dos gases internos e externos ao paciente, conforme posteriormente é demonstrado em 3D pelo programa (Figura 21).
- A partir deste ponto o programa executa uma exclusão de todas as áreas, cuja densidade esteja contida na mesma faixa do parênquima pulmonar; porém, de localização externa aos pulmões, através de um sistema de reconhecimento automático de bordas (Figura 22).
- Depois de excluídas as imagens externas ao pulmão, as medições realizadas são gravadas, e uma imagem 3D de todo o pulmão é gerada. A imagem é salva em uma nova série, que pode ser acessada posteriormente (Figura 23).

- Após esta etapa, o programa fornece uma tabela com todas as variáveis, além de demonstração 3D e nas reformatações multiplanares dos volumes de enfisema (Figura 24 a 26).

OBS: Cabe ressaltar que as imagens 20 a 26 foram realizadas em um paciente excluído da nossa amostra, pois era tabagista de longa data e apresentava DPOC. Este paciente foi escolhido para a demonstração pictórica, pois, quando o paciente tem maiores índices de enfisema pulmonar, as alterações são mais marcantes e isto facilita o entendimento do método.

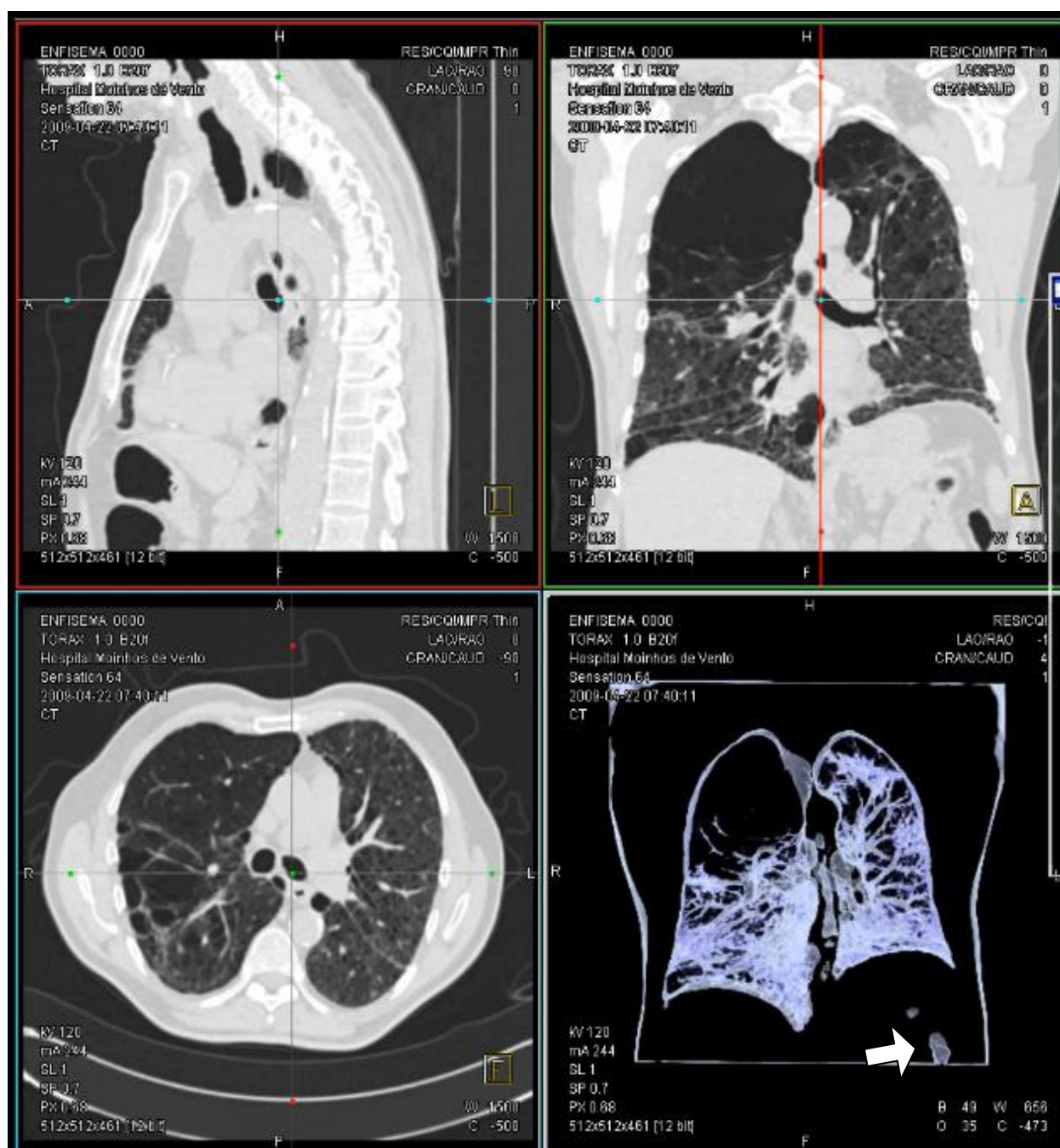


Figura 20. Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em um único corte tomográfico coronal. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos (seta).

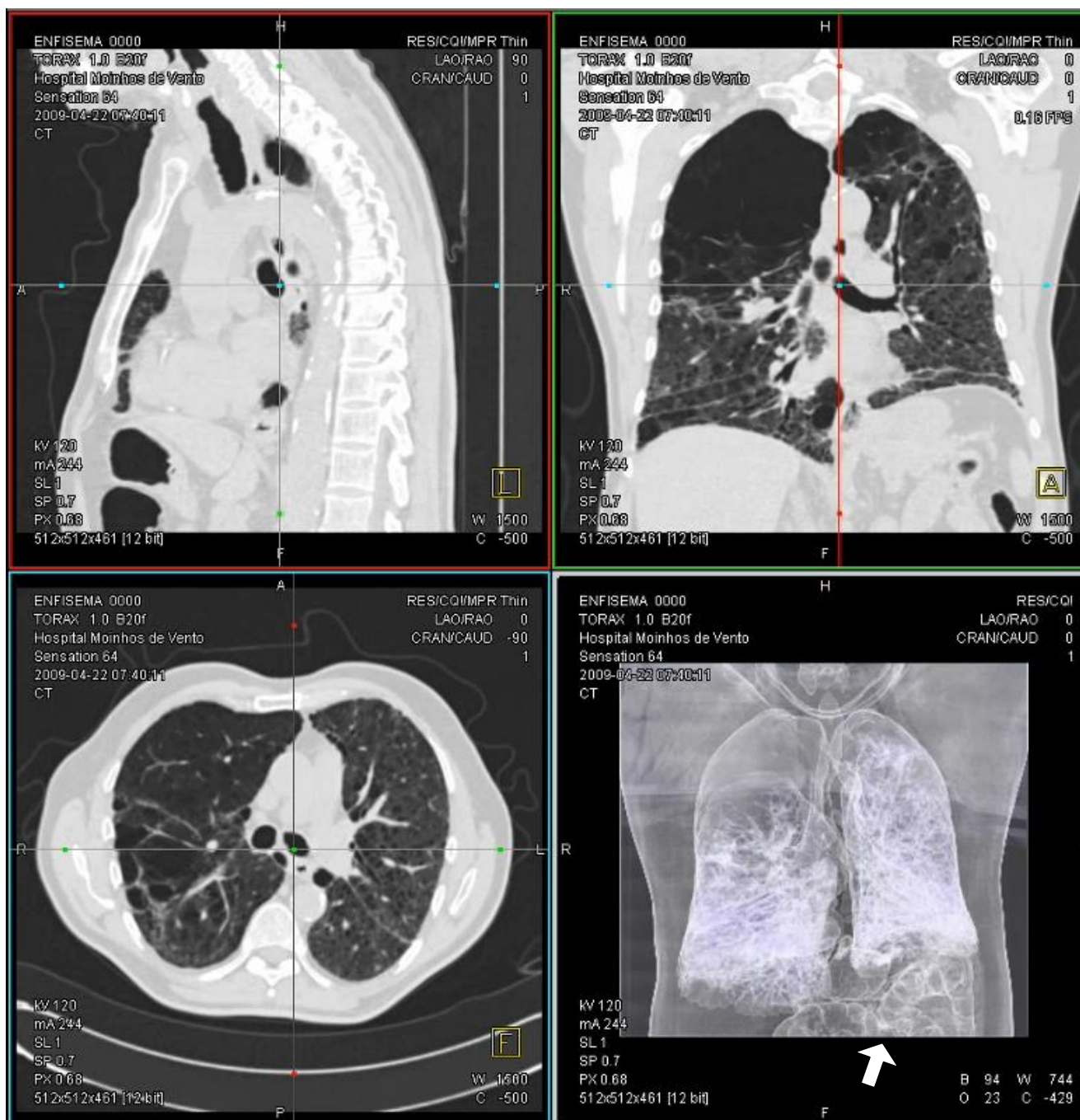
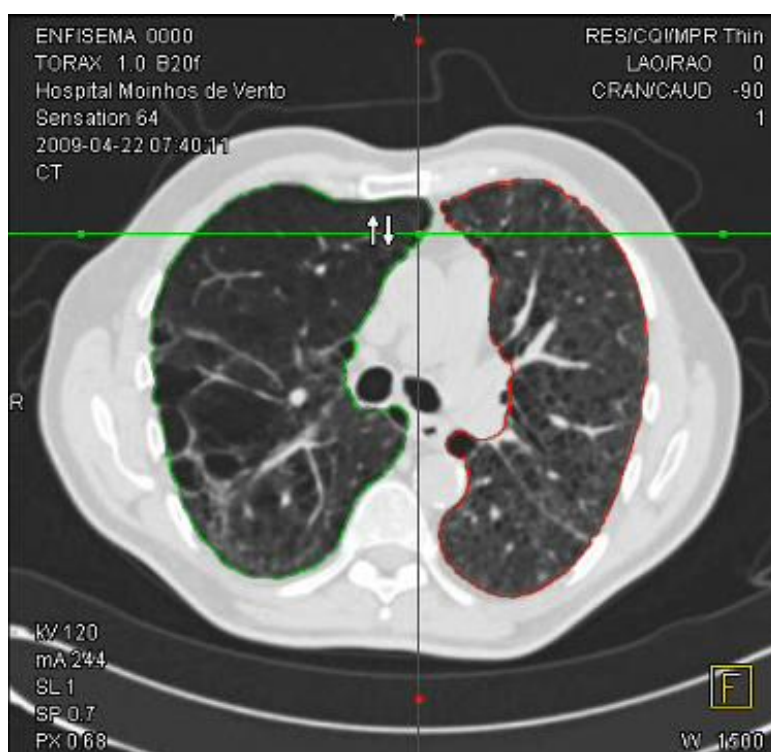


Figura 21. Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos, que apresentam nesta imagem todo seu volume (seta).

A.



B.



Figura 22. Um corte axial em A e coronal em B, demonstrando a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note que a linha verde (pulmão direito) e vermelha (pulmão esquerdo) representam a seleção realizada pelo programa.

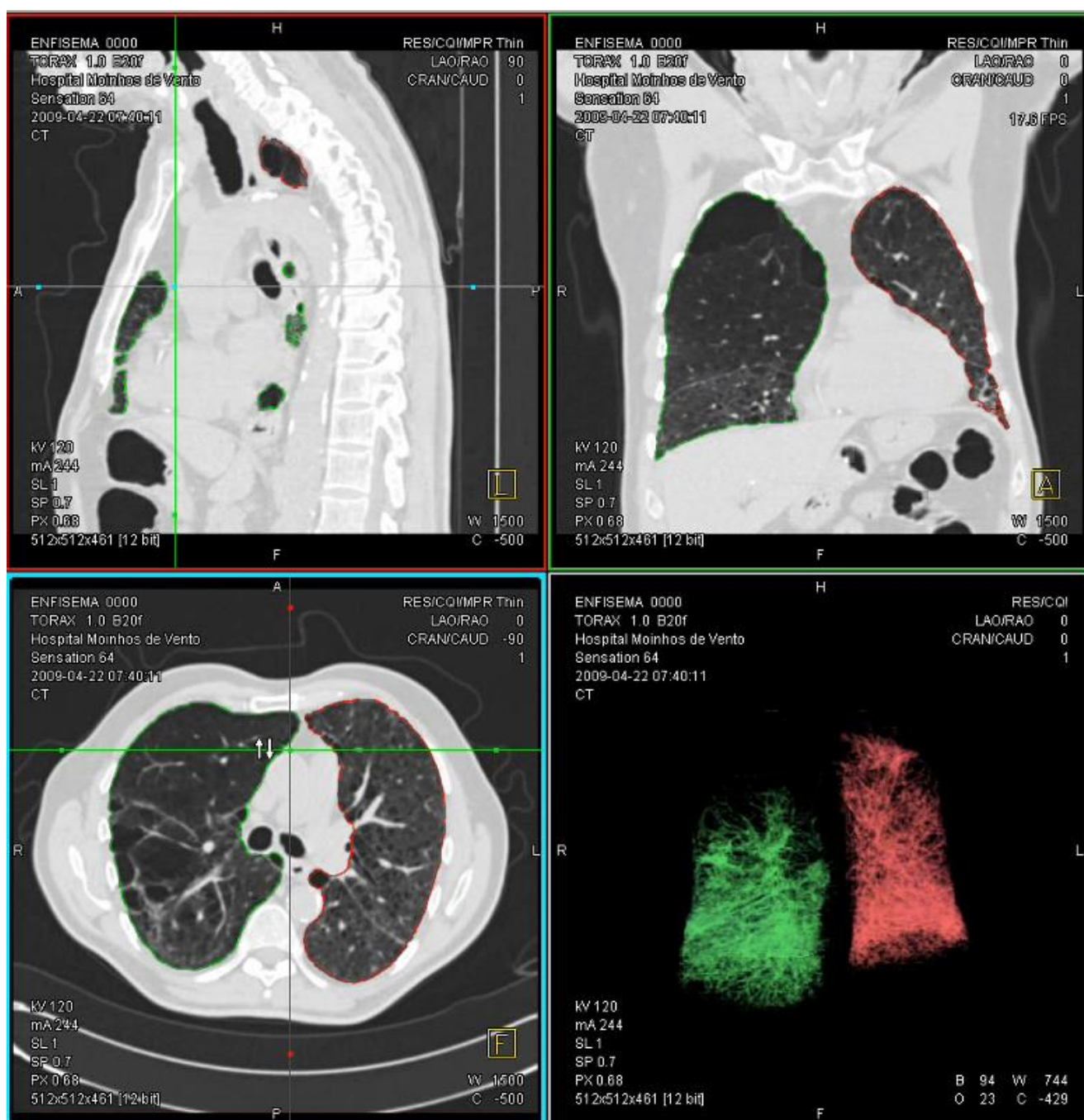


Figura 23. Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades e a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note a linha verde (margens do pulmão direito) e vermelha (margens do pulmão esquerdo). A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente foi excluído.

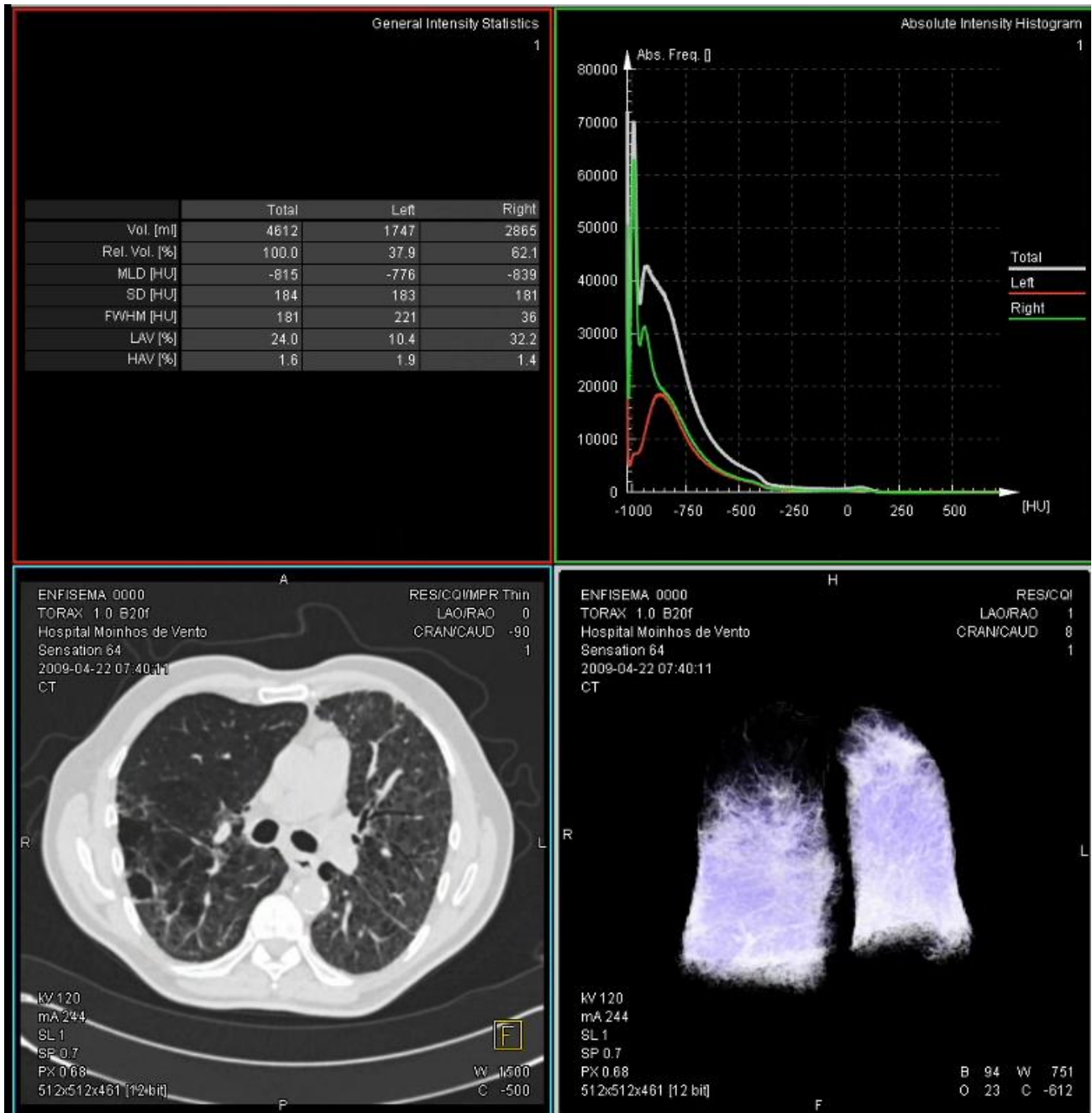


Figura 24. Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com os resultados das variáveis. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua frequência absoluta. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional.

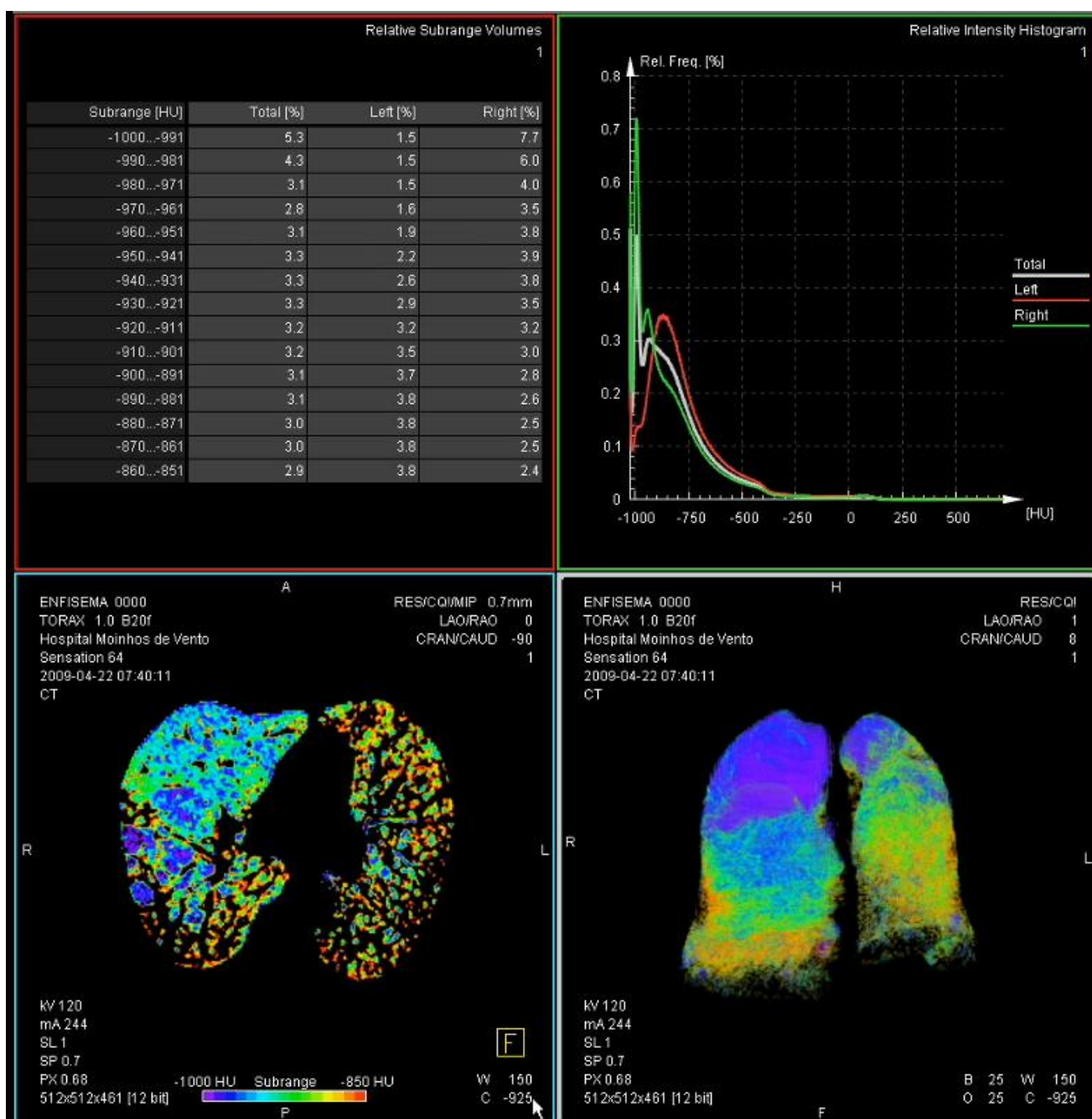
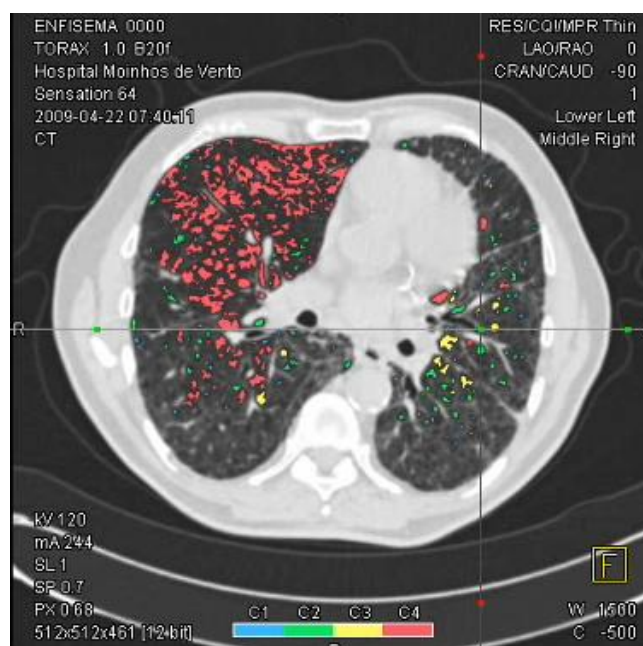


Figura 25. Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com a distribuição das densidades. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua porcentagem de aparição. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional. A imagem inferior esquerda é um corte tomográfico axial com a representação da distribuição de densidades.

A.



B.

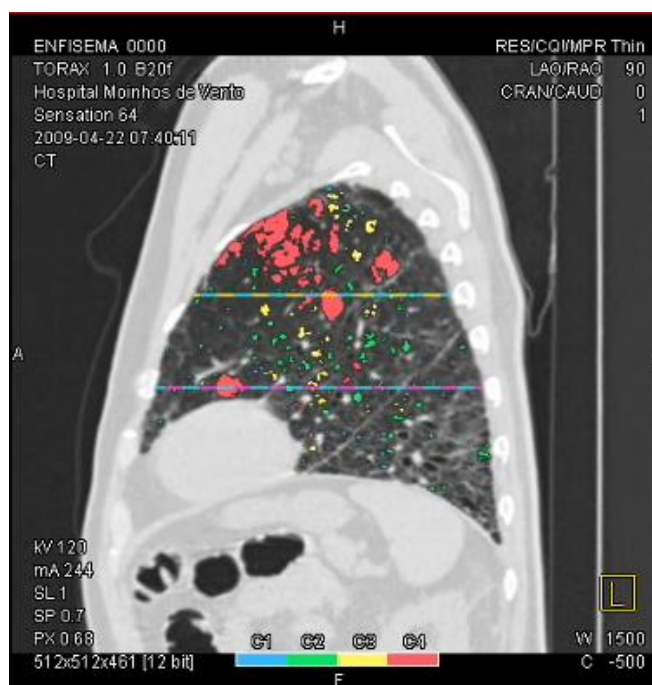


Figura 26. Um corte axial em A e sagital em B demonstrando as áreas de enfisema pulmonar (em cores) sobre o volume total de dados.

3.8. Resumo de todas as aferições realizadas em cada paciente.

3.8.1 Aferições tomográficas realizadas

- TLC = Volume de pulmão que contém as densidades entre -1024 UH e -400UH, representativo do volume pulmonar total.
- Vol -950 = Volume de pulmão que contém as densidades entre -1024 UH e -950UH, representativo do volume de enfisema e baseado nos estudos de Genevois (27-30) e Madani (65).
- EI-950 = Índice de enfisema pulmonar que é obtido pela divisão entre Vol -950 e TLV.
- MLD = Densidade pulmonar média, do inglês '*mean lung density*'.

3.9. Análise estatística dos dados

Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov e uma ferramenta gráfica para julgar a normalidade da distribuição dos dados da amostra. Este gráfico de normalidade demonstra no eixo horizontal os valores numéricos das observações, e no eixo vertical indica a frequência relativa em termos do número de desvios-padrão da média. Uma linha de referência em linha reta representa a distribuição normal.

Os resultados foram inseridos em programa específico (Microsoft Excel ® Redmond, Washington, E.U.A.) e tratados com os recursos deste programa, bem como do programa Med-Calc, versão 8.1.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Ambos os programas foram utilizados para cálculo e análise das médias, medianas, percentil, desvio-padrão, testes t e os coeficientes de correlação, com objetivo de descrição dos padrões da normalidade do método.

Para a análise de variância, utilizou-se o teste ANOVA e Kruskal-Wallis; para os testes de proporção, Qui Quadrado. Nestas análises, recorreu-se essencialmente ao programa SPSS. O nível de significância escolhido foi de 5%. O intervalo de confiança foi estabelecido como 95%.

Para o cálculo dos percentis conforme as faixas etárias utilizamos o seguinte método. O percentil 50 (P50) da EI foi calculado pela fórmula $[f(x) = CX^2 + bx + a]$ baseado na linha de tendência da distribuição de IE por idade. Foram observados diferentes desvios-padrão entre as faixas etárias. Então dividimos a amostra em 4, encontramos os seguintes desvios-padrão: 0,17% (para <35Y); 0,43% (para 35Y-45Y), 0,4% (para 45Y-65Y) e 1,32 (para > 65Y). O desvio padrão foi então padronizado por idade e foi realizada uma regressão linear, com a equação $DP = 0,0116 \times \text{idade}$ $[F(x) = a + bx]$. O percentil 75 (P75) e percentil 95 (P95) foram calculadas para a distribuição t de Student para 30 graus de liberdade pelas fórmulas: $p75 = p50 + 0,683 \text{ SD}$; $p50$ e $p95 = 1,70 \text{ SD}$.

4. RESULTADOS

4.1. Descrição da população e das aferições volumétricas

Das 4603 TCs iniciais realizadas no período, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, nossa amostra final compreendeu uma série de 32 pacientes não-tabagistas sem doença pulmonar reconhecível (16 homens, 16 mulheres) de 23 a 78 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo de jovens (idade inferior a 50 anos) com 16 pacientes (8 homens e 8 mulheres) e idade média foi de 32,8 anos (DP = 9) (Figura 27).
- Grupo de idosos (idade superior a 50 anos) com 16 pacientes (8 homens e 8 mulheres) e idade média foi de 63,5 anos (DP = 8,6) (Figura 28).

Os pacientes foram pareados para a massa corpórea e sexo para excluir a influência destas no IE. O resumo das variáveis é mostrado na tabela 1.

O grupo de jovens teve Índice de massa corpórea (IMC) média de 23,7 (DP=1,9), e o grupo de idosos teve IMC médio de 23,8 kg/m² (DP= 3,8). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O grupo de jovens teve Índice de massa corpórea (IMC) média de 23,7 (DP=1,9), e o grupo de idosos teve IMC médio de 23,8 kg/m² (DP= 3,8). Também sem diferença estatisticamente significativa entre o peso, altura e IMC entre os grupos.

Tabela 1. Resumo das aferições realizadas.

TLV = Volume pulmonar total; MLD = Densidade pulmonar média; EI 950= Índice de enfisema pulmonar medido com um ponto de corte de -950UH

| | Todos pacientes | | | Grupo Idoso | | | Grupo Jovem | | |
|----------------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| | TLV (ml) | ML D (UH) | EI950 (%) | TLV (ml) | MLD (UH) | EI950 (%) | TLV (ml) | MLD (UH) | EI950 (%) |
| Min | 2360 | -874 | 0 | 3472 | -874 | 1,4 | 2360 | -859 | 0 |
| Max | 8089 | -699 | 7,2 | 8089 | -798 | 7,2 | 6861 | -699 | 2,6 |
| Média | 5027 | -827 | 2,54 | 5229 | -846 | 3,3 | 4824 | -813 | 1,28 |
| SD | 1274 | 41 | 1,96 | 1284 | 24 | 1,9 | 1270 | 50 | 0,98 |
| IC95% Max | 7523 | -797 | 6,3 | 7228 | -800 | 7,2 | 7316 | -716 | 3,2 |
| Mediana | 4738 | -838 | 2,3 | 4710 | -846 | 3,3 | 4738 | -818 | 1 |
| Per 95 | 7794 | -707 | 6,6 | 7353 | -806 | 6,7 | 6777 | -700 | 2,4 |

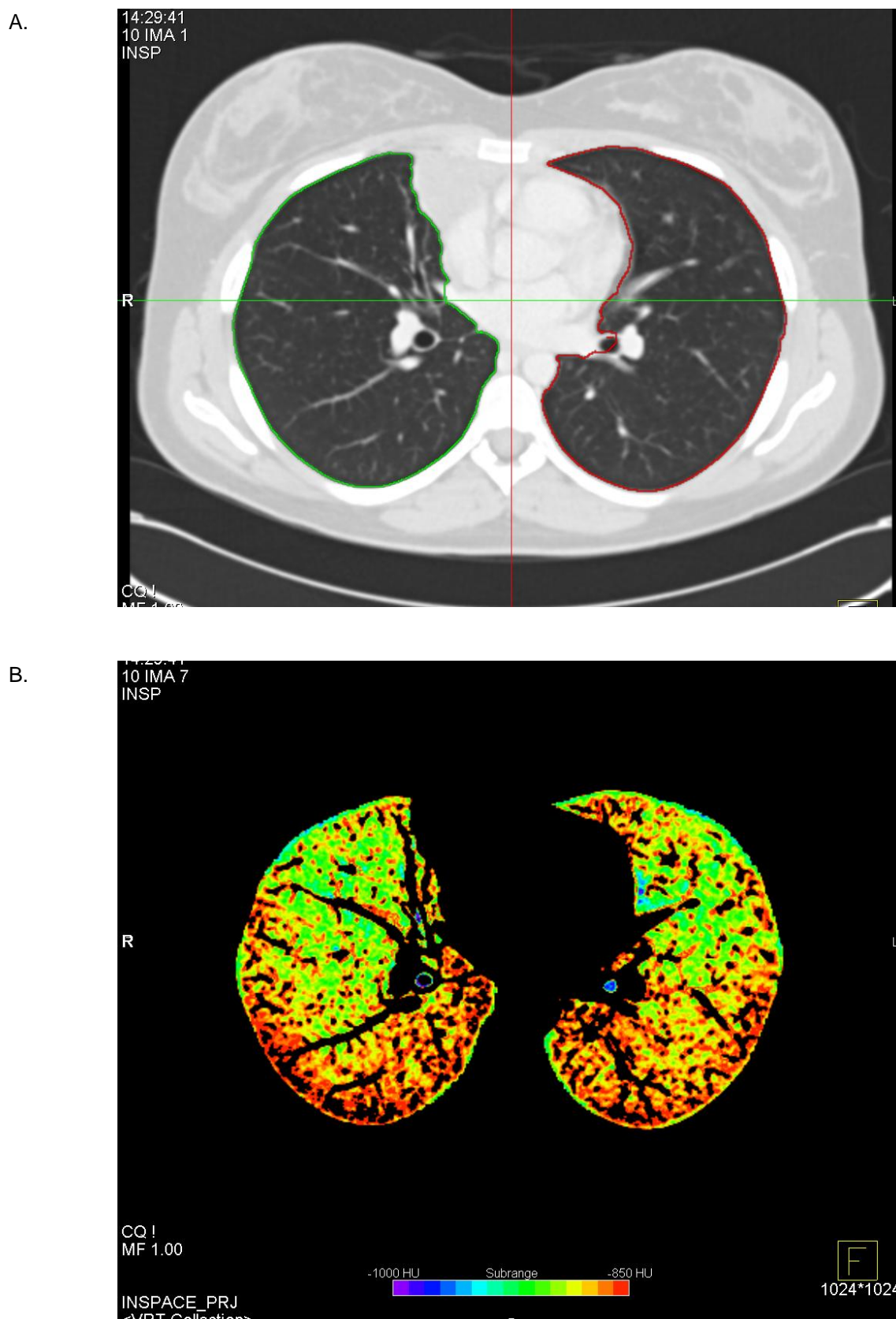


Figura 27. Paciente com 23 anos e índice de enfisema pulmonar de 0,4%. A. Demonstração da segmentação automática em um corte axial. B. Corte axial que demonstra as densidades pulmonares, conforme demarcação abaixo na mesma figura. C representação 3D das densidades pulmonares; as áreas de enfisema pulmonar são representadas em azul (note a homogeneidade dos achados)

C.

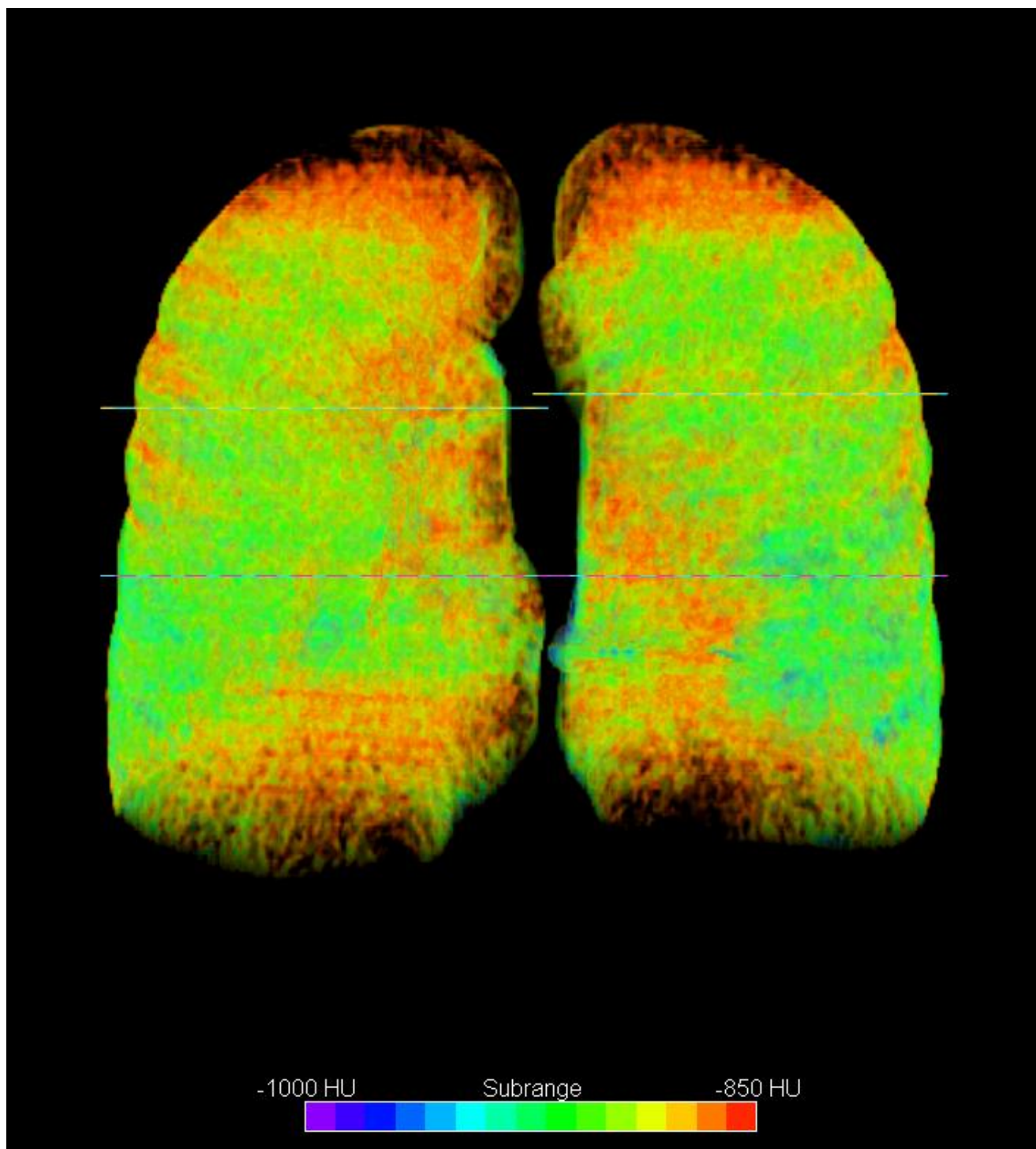
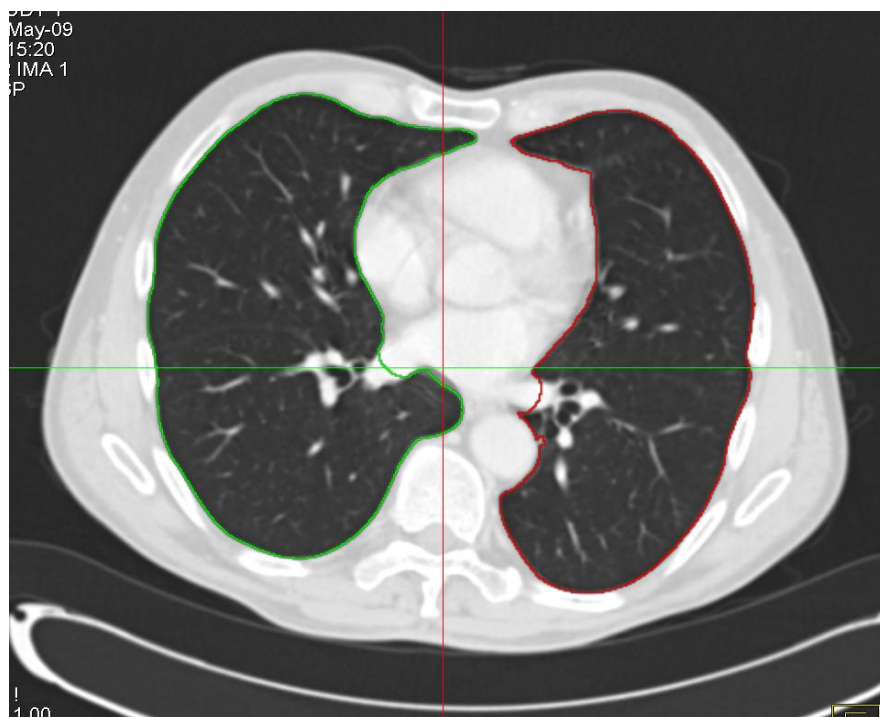


Figura 27. Paciente com 23 anos e índice de enfisema pulmonar de 0,4%. A. Demonstração da segmentação automática em um corte axial. B. Corte axial que demonstra as densidades pulmonares, conforme demarcação abaixo na mesma figura. C representação 3D das densidades pulmonares; as áreas de enfisema pulmonar são representadas em azul (note a homogeneidade dos achados)

A.



B.

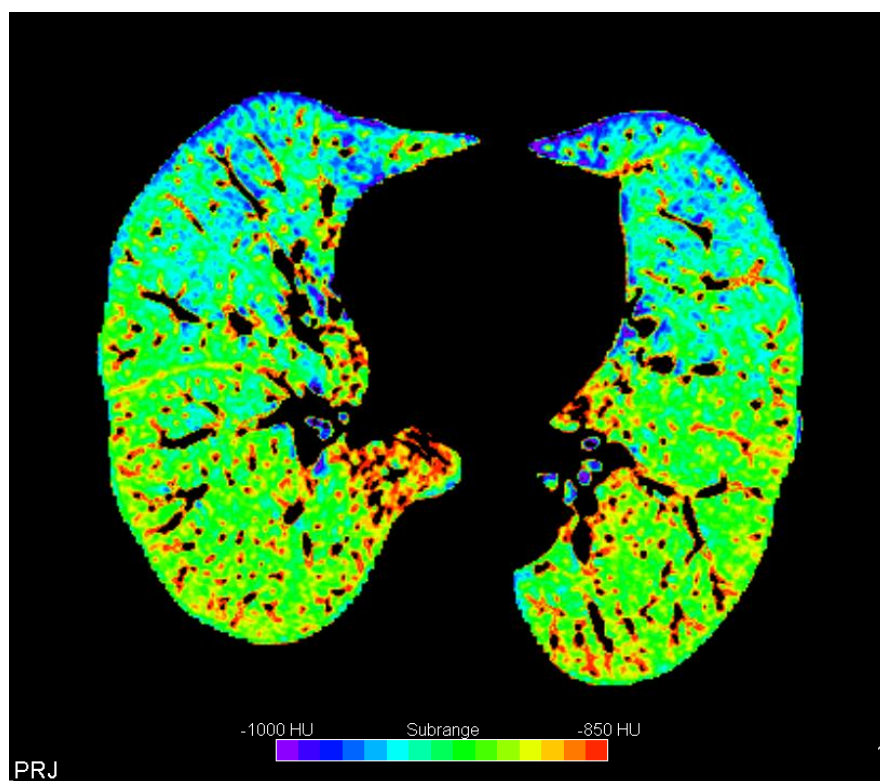


Figura 28. Paciente com 60 anos, e índice de enfisema pulmonar de 6,6%. A. Demonstração da segmentação automática em um corte axial. B. Corte axial que demonstra as densidades pulmonares, conforme demarcação abaixo na mesma figura. C representação 3D das densidades pulmonares; as áreas de enfisema pulmonar são representadas em azul (note a homogeneidade dos achados). Na avaliação subjetiva da distribuição das áreas de densidade anormalmente baixa, verifica-se que as mesmas, em geral, encontram-se nas porções mais ventrais, pela maior expansibilidade destas regiões pela ação gravitacional, quando no decúbito dorsal é utilizado para aquisição do exame.

C.

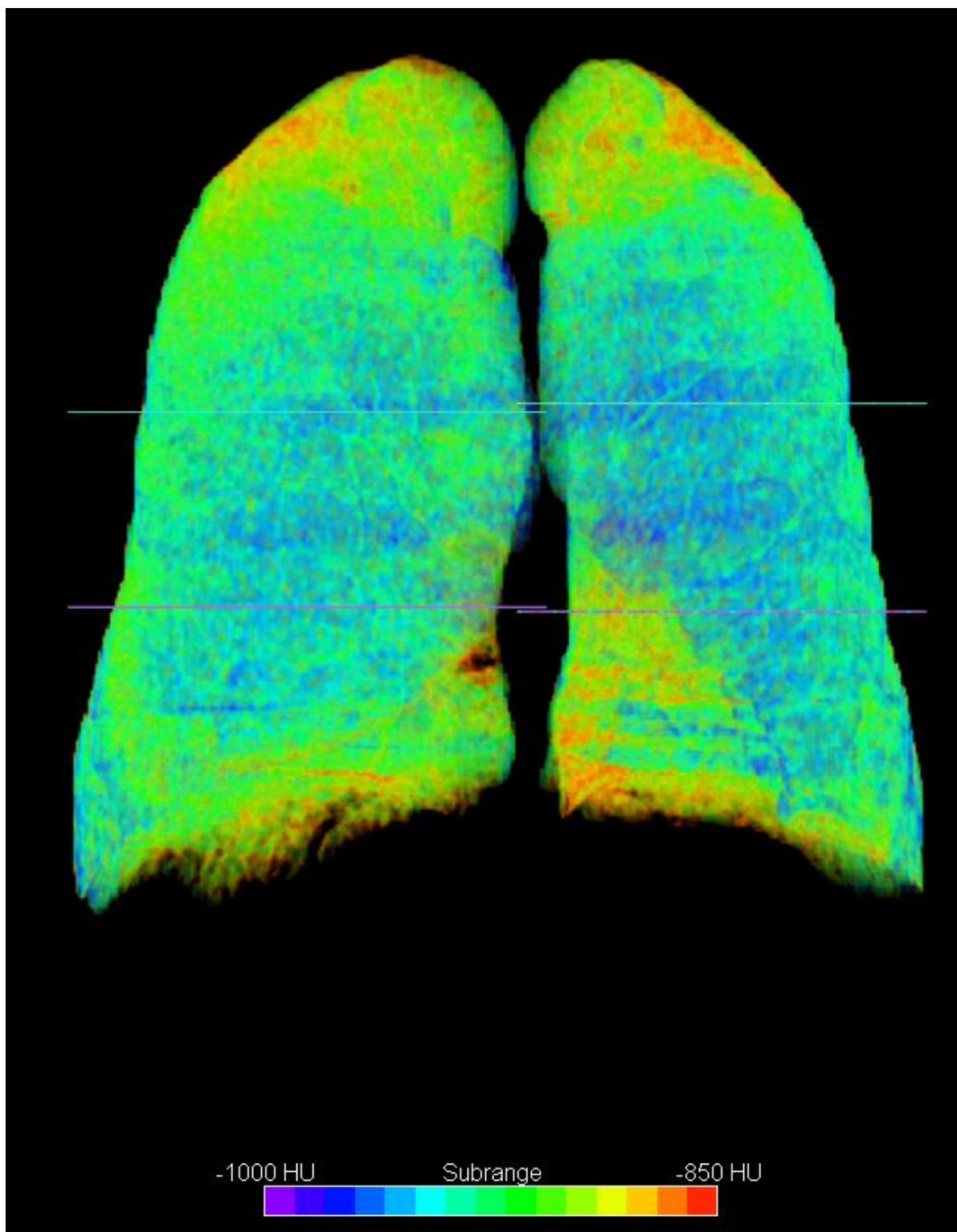


Figura 28. Paciente com 60 anos, e índice de enfisema pulmonar de 6,6%. A. Demonstração da segmentação automática em um corte axial. B. Corte axial que demonstra as densidades pulmonares, conforme demarcação abaixo na mesma figura. C representação 3D das densidades pulmonares; as áreas de enfisema pulmonar são representadas em azul (note a homogeneidade dos achados). Na avaliação subjetiva da distribuição das áreas de densidade anormalmente baixa, verifica-se que as mesmas, em geral, encontram-se nas porções mais ventrais, pela maior expansibilidade destas regiões pela ação gravitacional, quando no decúbito dorsal é utilizado para aquisição do exame.

4.2. Distribuições dos volumes pulmonares

Os volumes pulmonares totais, índices de enfisema e densidades pulmonares médias apresentaram distribuição normal, conforme demonstrado nos gráficos abaixo e de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov. (Gráficos 1 a 8) esta demonstração é de importância devido as demais análises após esta serem baseadas em testes com distribuição normal.

Gráfico 1. Distribuição normal dos Índices de enfisema com o ponto de corte de -950 UH em todos os pacientes. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$)

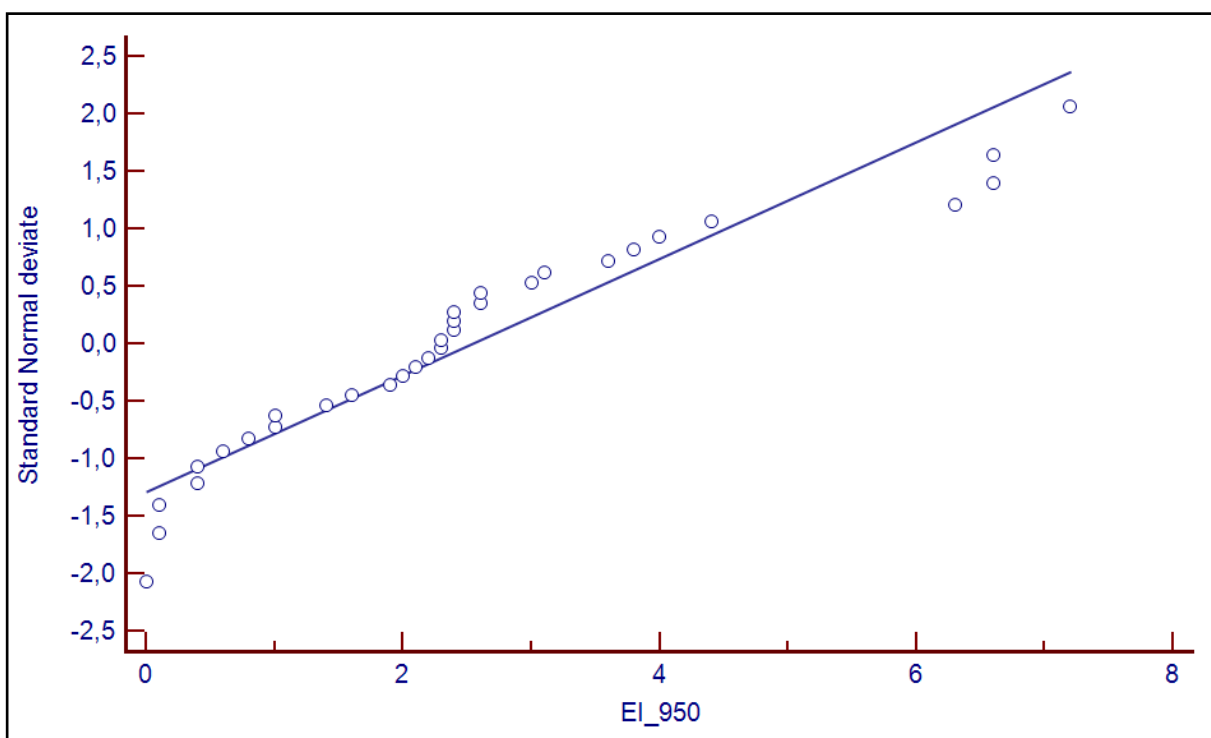


Gráfico 2. Distribuição normal dos Índices de enfisema com o ponto de corte de -950 UH no grupo de idosos. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$)

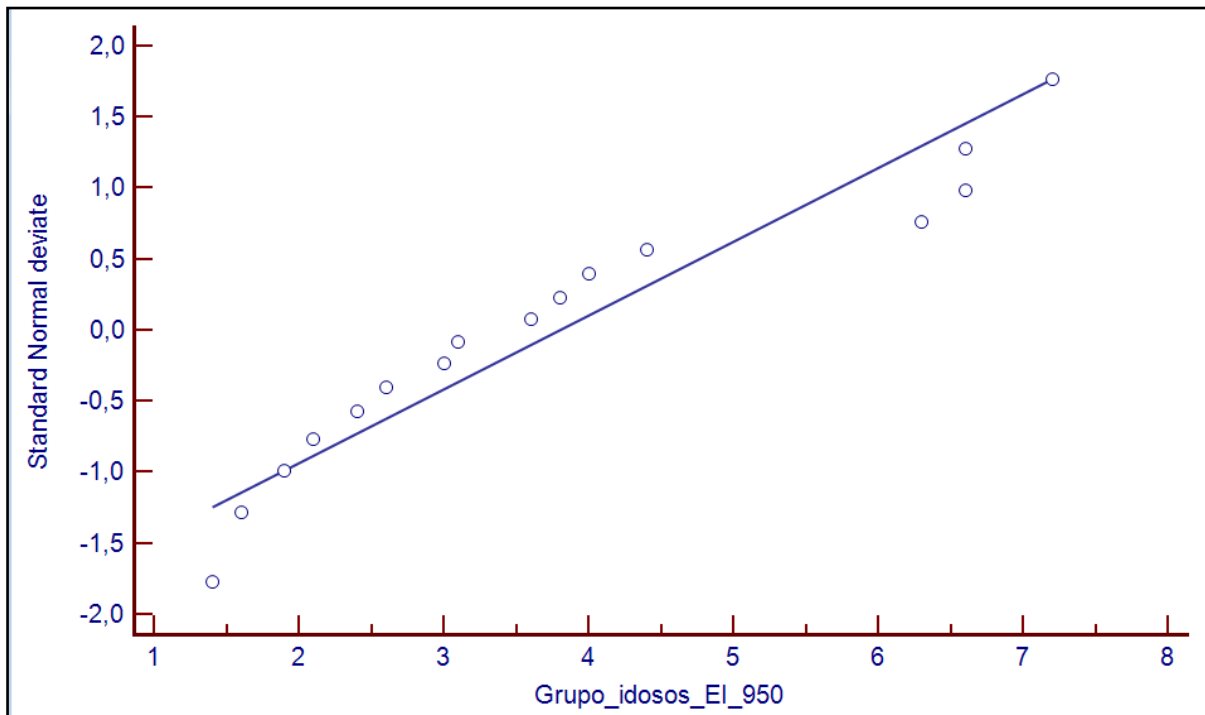


Gráfico 3. Distribuição normal dos Índices de enfisema com o ponto de corte de -950 UH no grupo de Jovens. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$)

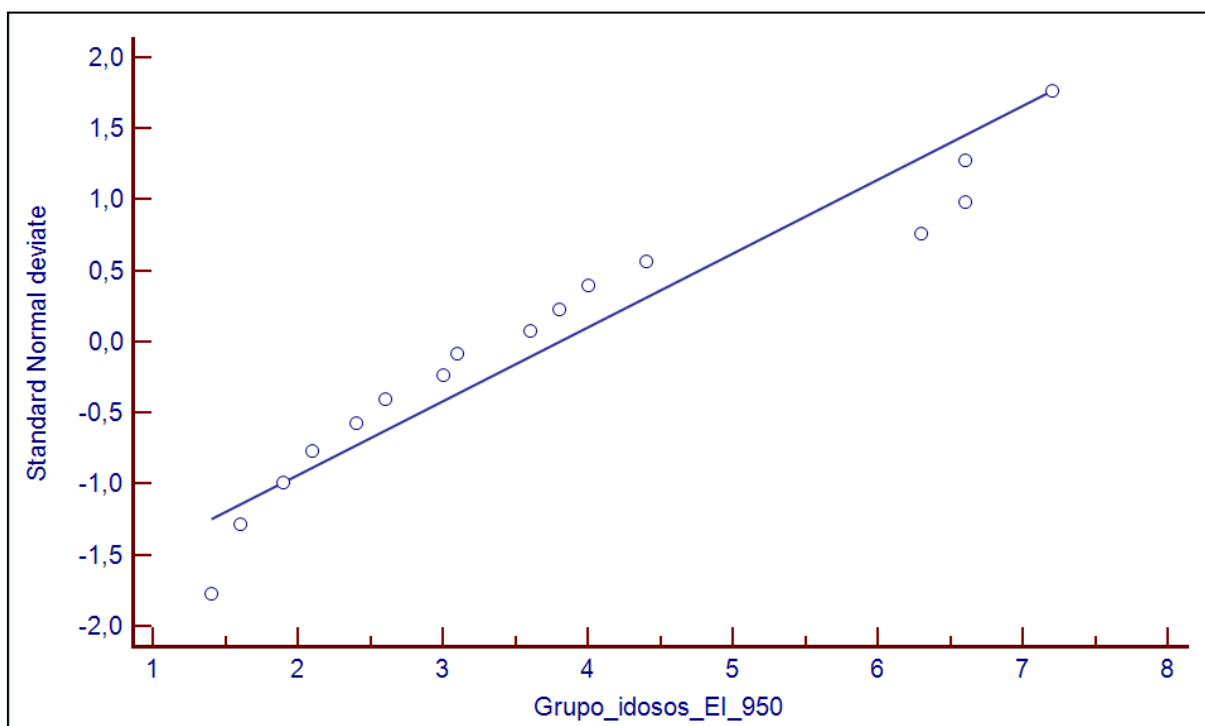


Gráfico 4. Distribuição normal do volume pulmonar total em todos os pacientes. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$)

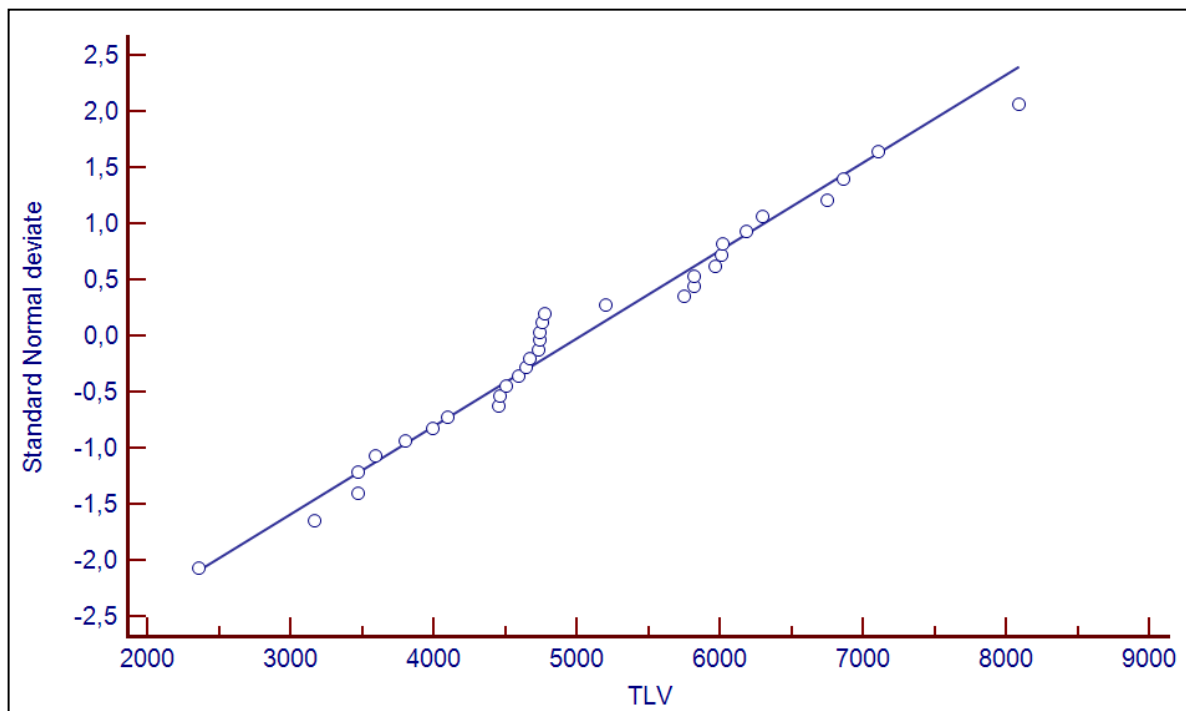


Gráfico 5. Distribuição normal do volume pulmonar total no grupo de idosos. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$)

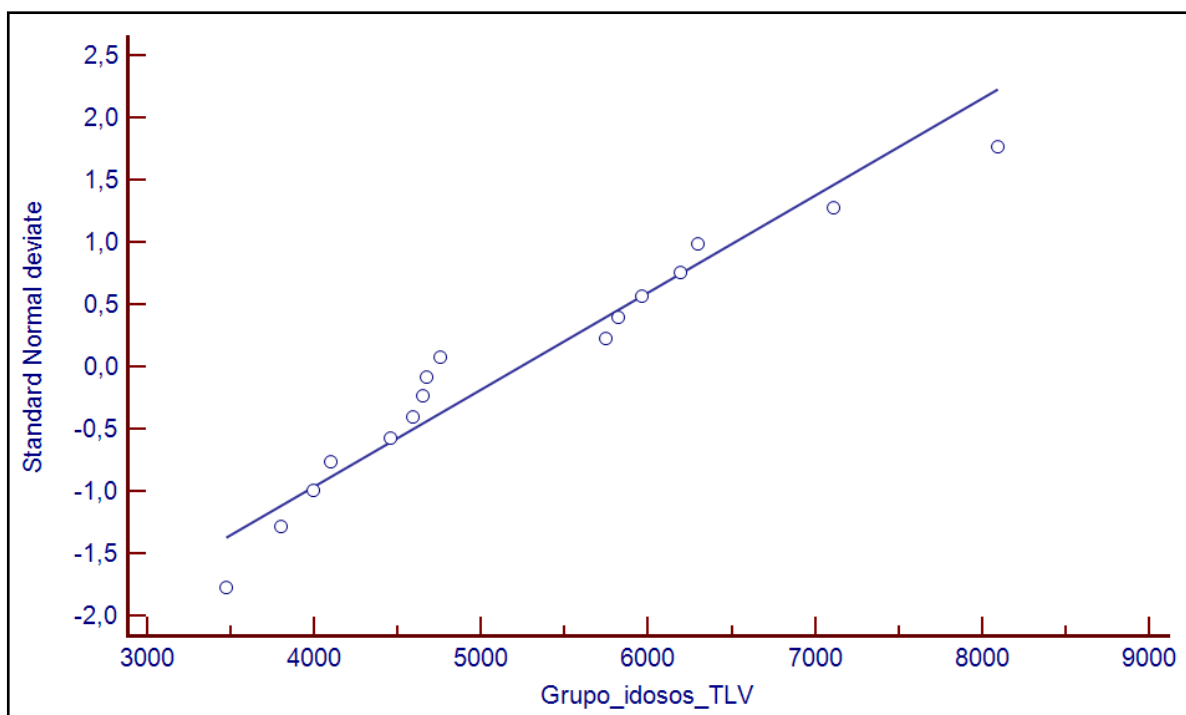


Gráfico 6. Distribuição normal do volume pulmonar total no grupo de Jovens. (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$)

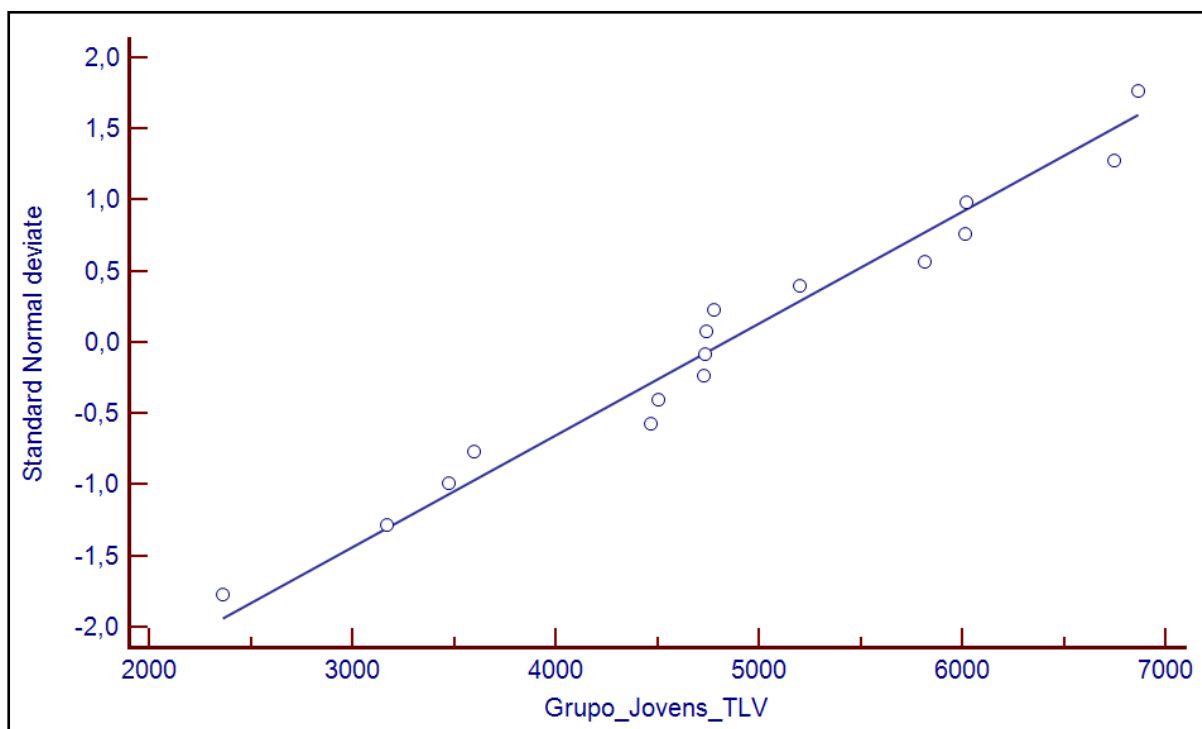


Gráfico 7. Distribuição normal das densidades pulmonares médias (MLD) em todos os pacientes (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p>0,05$)

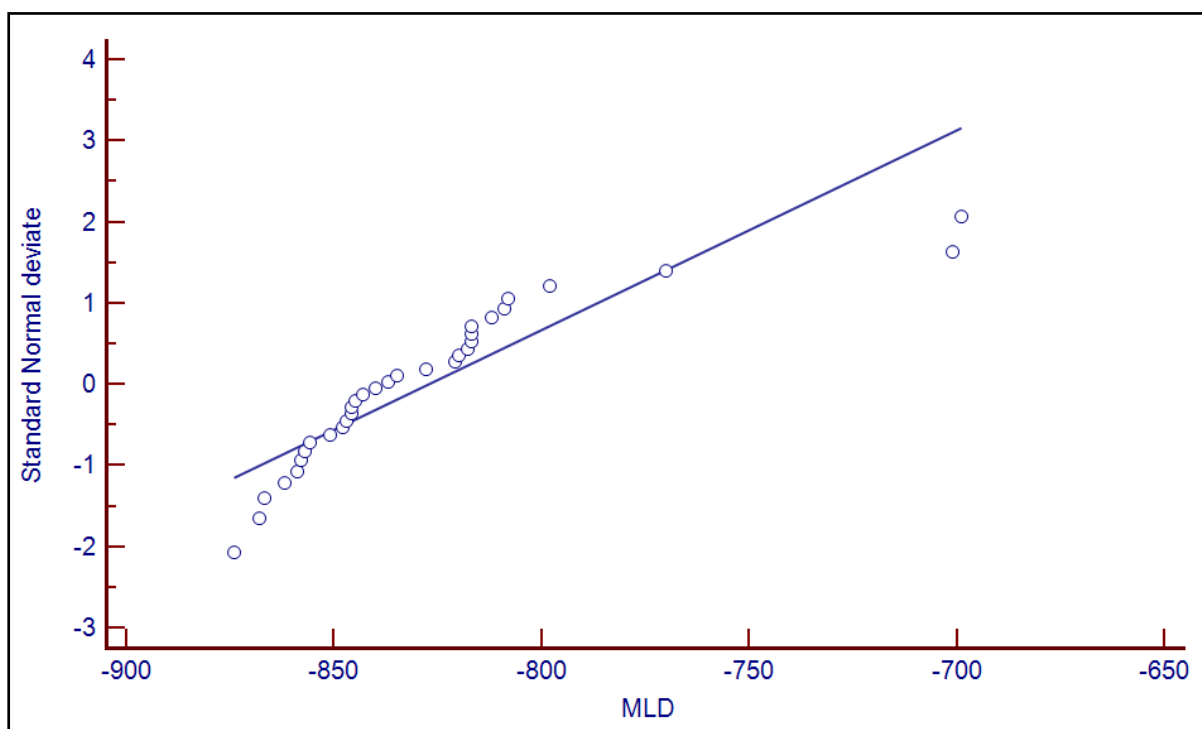
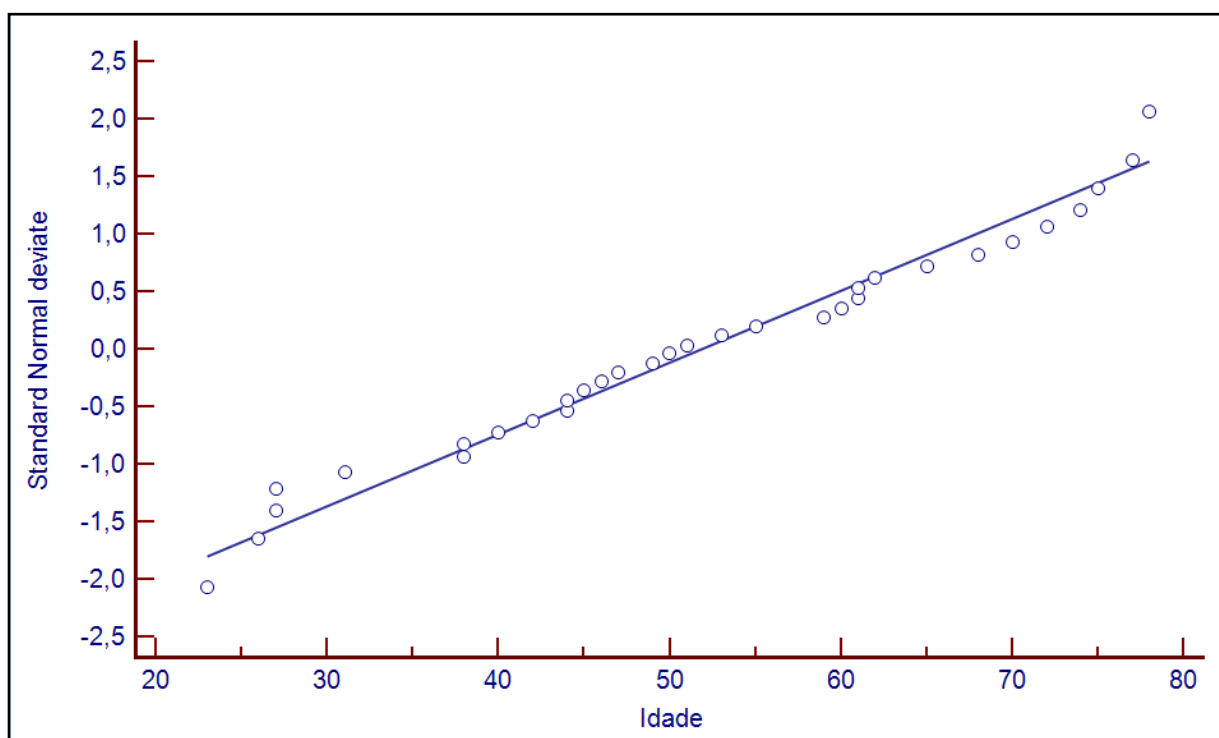


Gráfico 8. Distribuição normal das idades em todos os pacientes (Normalidade aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$)



4.3. Descrição do índice de enfisema na TCMD em pacientes não fumantes e sem doença pulmonar identificável.

4.3.1. Grupo total de pacientes

No grupo total de pacientes a média de EI-950 foi de 2,5% com desvio-padrão de 1,9.

4.3.2. Grupo de pacientes idosos

No grupo de pacientes idosos, a média de EI-950 foi de 3,3% com desvio-padrão de 1,9.

4.3.3. Grupo de pacientes jovens

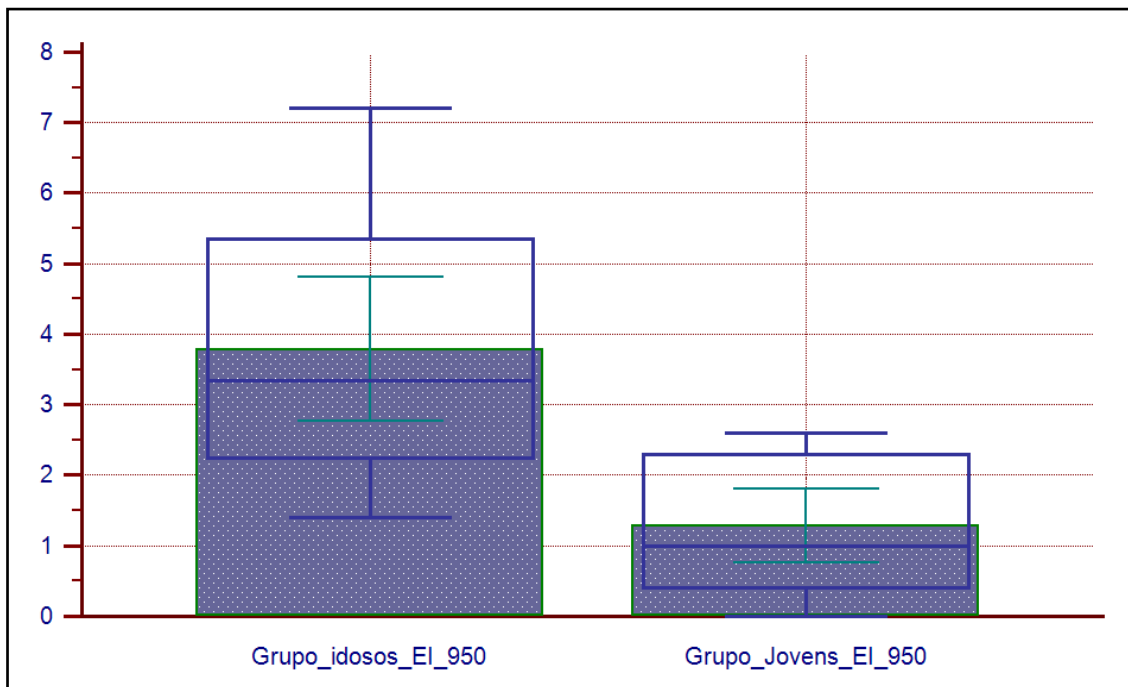
No grupo de pacientes jovens, a média de EI-950 foi de 1,3% com desvio-padrão de 1. Observando-se a distribuição normal das variáveis, e se considerando um erro alfa de 5%, as variações máximas aceitas como normais são de:

- Grupo de pacientes idosos. **EI-950 < 7,2%**
- Grupo de pacientes jovens. **EI-950 < 3,2%**

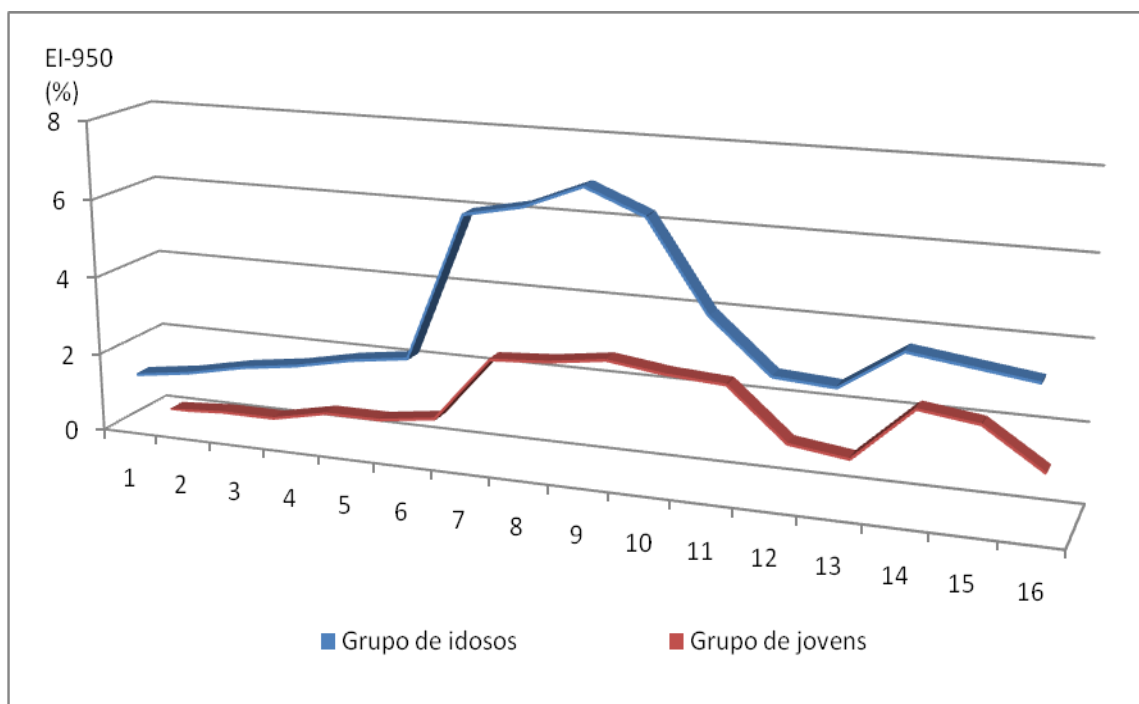
A comparação do EI-950 nos grupos de idosos e jovens mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,01$) (Gráfico 9).

Gráfico 9. Comparação entre o EI-950 em pacientes jovens e idosos ($p=0,0007$). A. média e desvio-padrão são demonstrados e em B as duas séries são ordenadas crescentemente para comparação das diferenças

A.



B.



4.4. Correlação entre os volumes pulmonares e o índice de enfisema pulmonar na tomografia de 64 fileiras de detectores.

As correlações entre os volumes pulmonares, o EI-950 e MLD são descritas na tabela 2. As correlações entre EI-950 e TLV foram de $r = 0,445$ ($p=0,011$) e entre EI-950 e MLD foram de $r = -0,668$ ($p<0,001$). (Gráficos 10 a 13)

Gráfico 10. Correlação entre o índice de enfisema pulmonar (EI-950) e o volume pulmonar total (TLV)

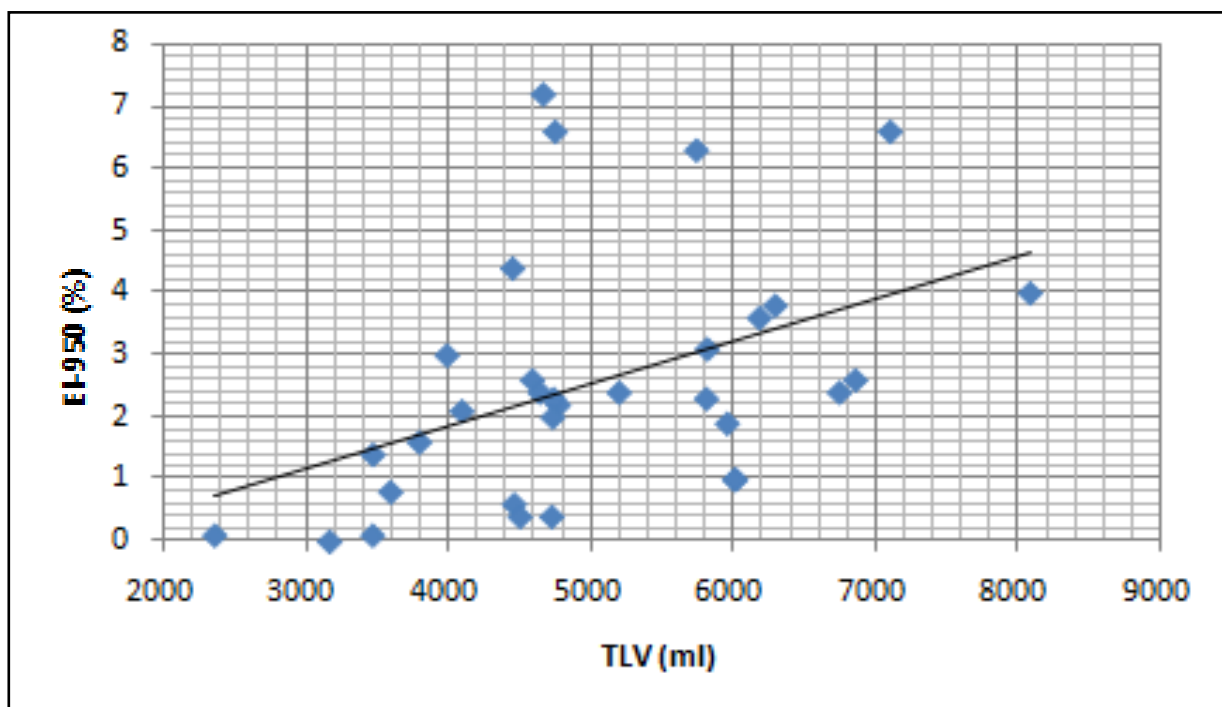


Gráfico 11. Correlação entre o índice de enfisema pulmonar (EI-950) e a densidade pulmonar média (MLD)

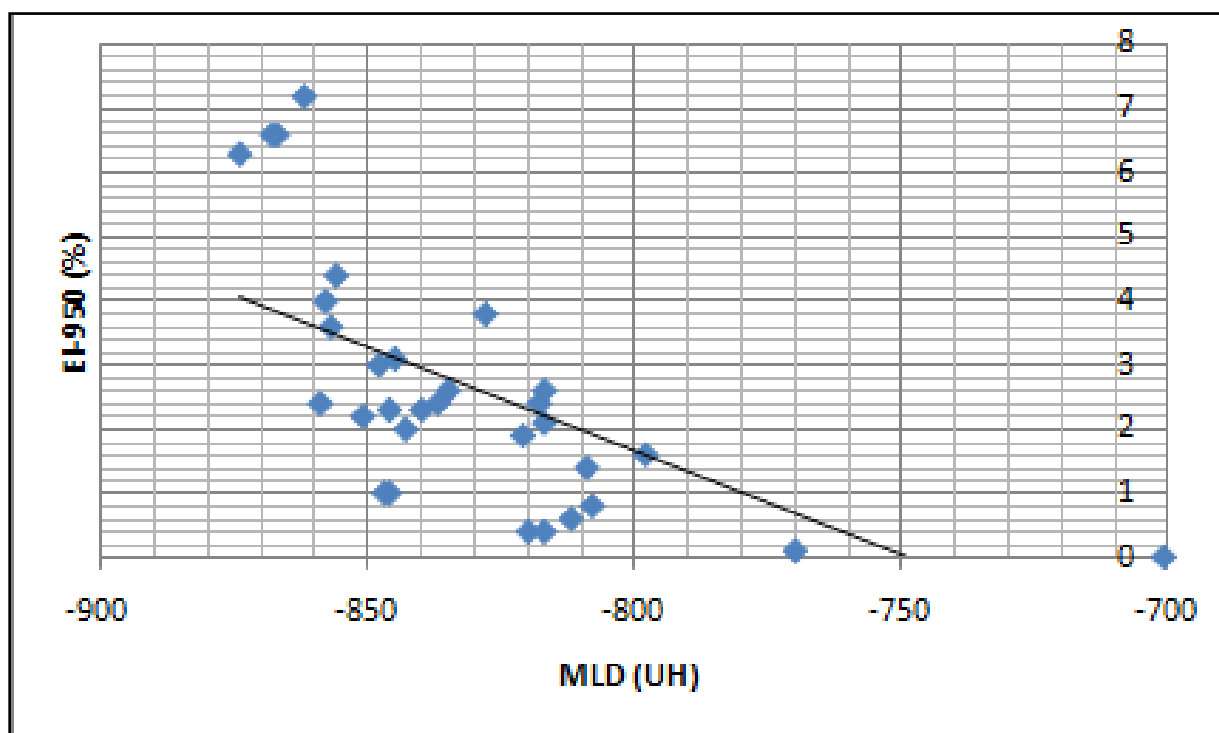
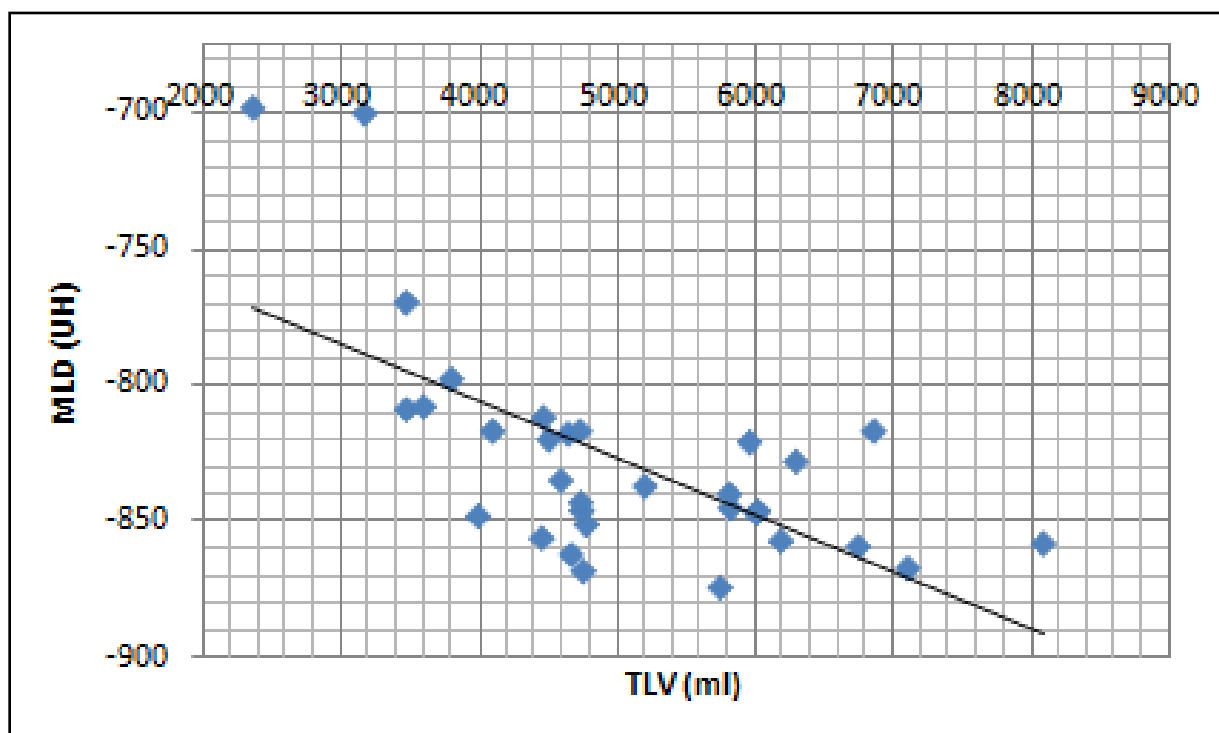


Gráfico 12. Correlação entre a densidade pulmonar média (MLD) e o volume pulmonar total (TLV)



4.5. Correlação entre a idade, os volumes pulmonares e os índices de enfisema na tomografia de 64 fileiras de detectores

As correlações entre os volumes pulmonares, o EI-950, MLD e a idade são descritas na tabela 2. A correlação entre EI-950 e idade foi de $r = 0,526$ ($p=0,002$); entre a idade e TLV foi de $r = 0,163$ ($p=0,374$) e entre a idade e MLD foi de $r = -0,327$ ($p=0,06$). (Gráficos 14 a 16)

Gráfico 13. Correlação entre o volume pulmonar total (TLV) e a idade

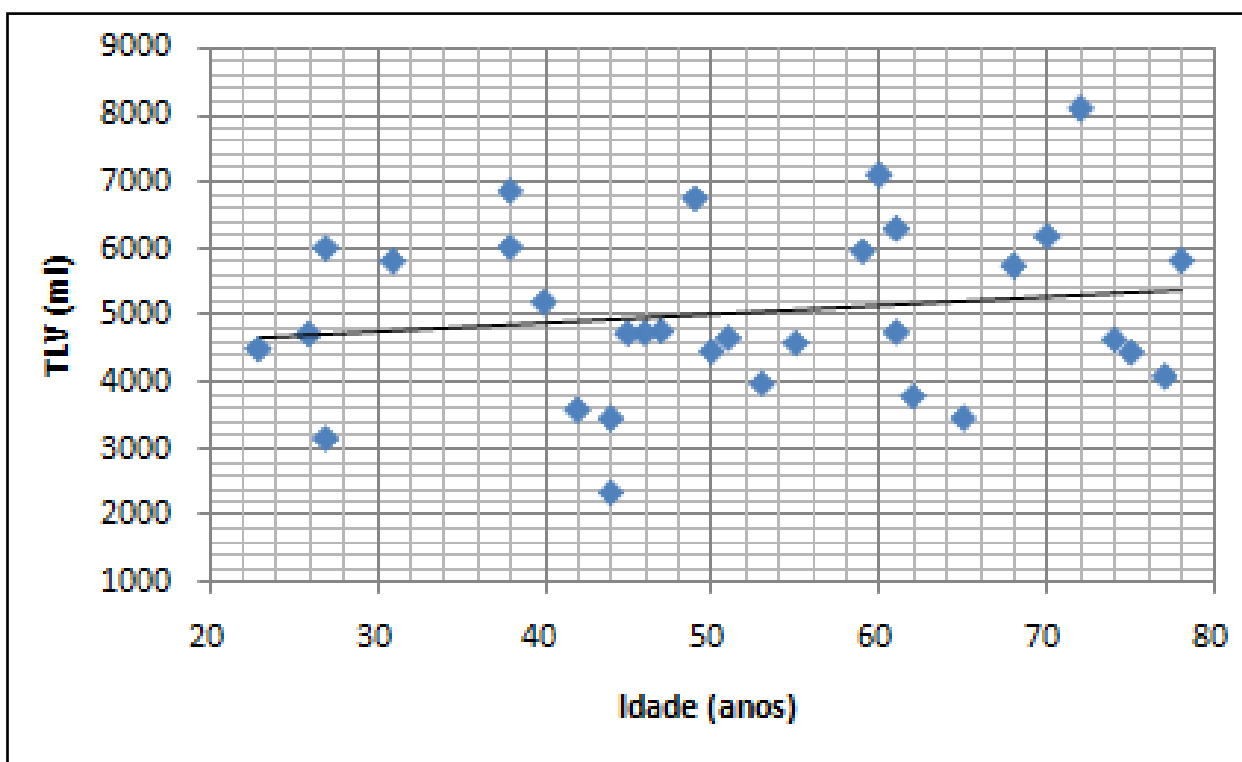


Gráfico 14. Correlação entre o índice de enfisema pulmonar (EI-950) e a idade

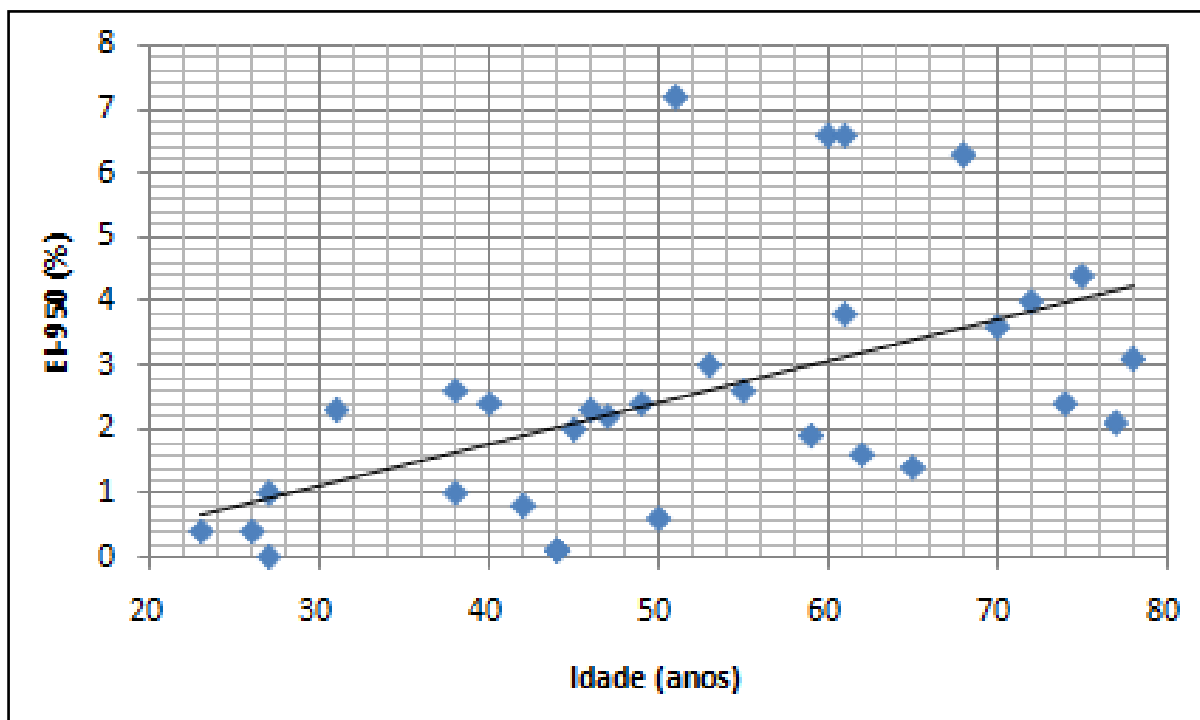


Gráfico 15. Correlação entre a idade, o volume pulmonar total e o índice de enfisema (o qual para comparação mais próxima das linhas de tendência foi multiplicado por 1000).

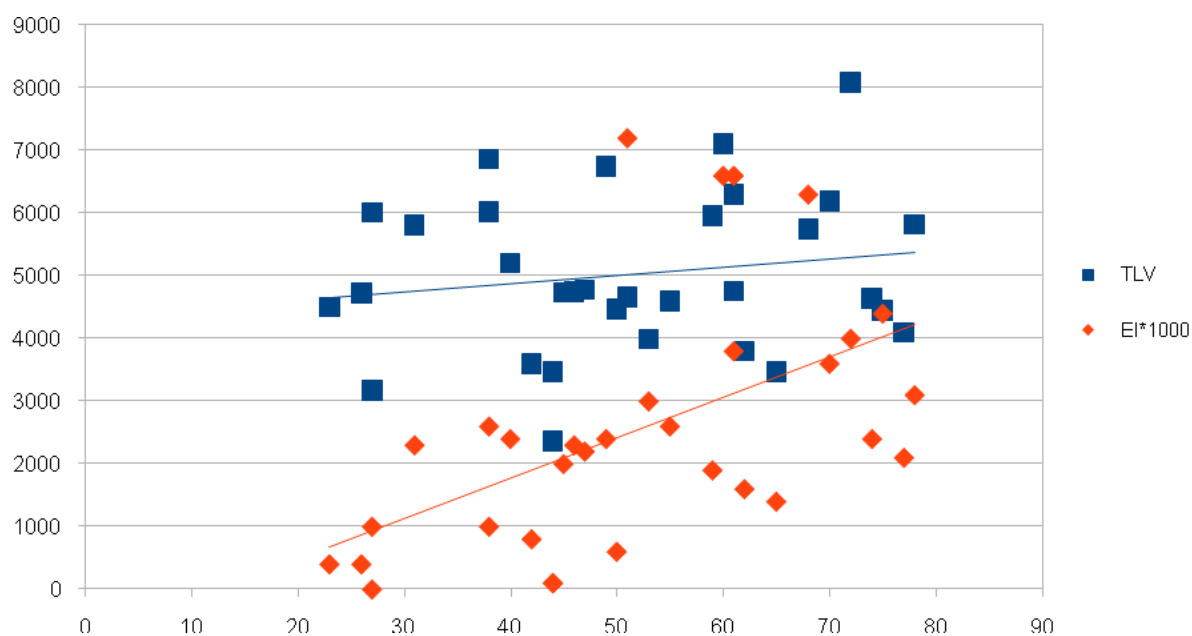


Tabela 2. Correlações entre as variáveis.

| | EI_950 | Idade | TLV | MLD |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| EI_950 | | r = 0,526 p=0,002 | r = 0,445 p=0,011 | r = -0,668 p<0,001 |
| Idade | r = 0,526 p=0,002 | | r = 0,163 p=0,374 | r = -0,327 p=0,068 |
| TLV | r = 0,445 p=0,011 | r = 0,163 p=0,374 | | r = -0,651 p<0,001 |
| MLD | r = -0,668 p<0,001 | r = -0,327 p=0,068 | r = -0,651 p<0,001 | |

r= Coeficiente de correlação de Pearson; TLV = Volume pulmonar total; MLD = Densidade pulmonar média ; EI 950= Índice de enfisema pulmonar medido com um ponto de corte de -950UH

4.6. Descrição dos percentis de normalidade do IE para diferentes faixas etárias através de regressão estatística.

O melhor ajuste ($R^2 = 0,94$) da curva de regressão do IE em relação a idade foi encontrado para a equação $p50 = 0,0019 \times idade^2 - 0,0836 \times idade + 1,182$ e para o desvio padrão o melhor encontrado foi de $DP = 0,0116 \times idade$.

O desvio padrão da EI para toda a coorte foi de 1,94%. O erro padrão do valor y previsto para cada x da regressão ($STExy$) = 0,7%. Dividindo-se a coorte em 2 grupos (através de um ponto de corte de 50 anos) o desvio padrão para o grupo de jovens foi de 0,75% e para o grupo de idosos foi de 1,78%.

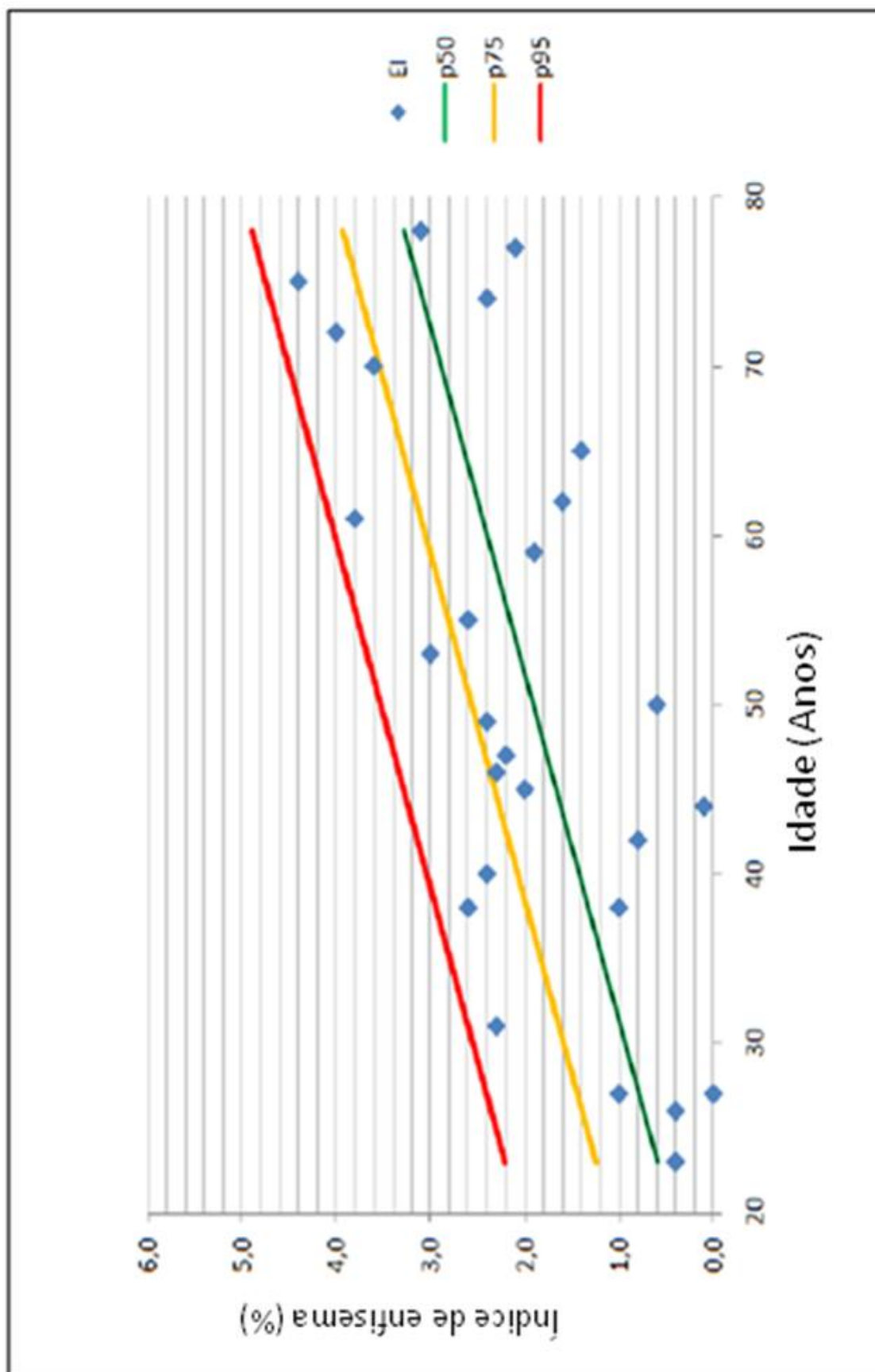
Com base na estimativa do percentil 50 e conhecendo-se o desvio padrão de cada faixa etária conseguimos calcular as médias de IE e os percentis para as diferentes faixas etárias (Gráfico 16). O limite superior da normalidade assumindo-se o erro alfa como 5% foi de:

- Pacientes com 30 anos:
 - percentil 95 = 2,6%;

- Pacientes com 50 anos:
 - percentil 95 =3,5;

- Pacientes com 70 anos:
 - percentil 95 =4,5;

Gráfico 16. distribuição dos índices de enfisema pulmonar em relação a idade (p = percentil).



5. DISCUSSÃO

5.1. As variáveis que afetam a mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada

A quantificação do enfisema ao estudo tomográfico tem boa correlação com a histopatologia e os testes de função pulmonar ^(10,24,27,28,41,56,66,79). Este método tem sido recomendado para avaliação de estudos longitudinais de tratamento do enfisema, e é considerado superior aos testes funcionais no segmento das lesões enfisematosas ^(83,107).

A análise computadorizada volumétrica por TC demonstrou melhor correlação histopatológica que a quantificação subjetiva ⁽¹⁰⁾. No entanto, a avaliação computadorizada é mais sensível a influências dos parâmetros tomográficos. Os principais parâmetros, que têm demonstrado influência nas medidas de enfisema, relatados na literatura, são descritos a seguir:

- A dose de radiação: atualmente, há uma tendência à redução das doses aplicadas na TC. A variabilidade descrita na dose da tomografia de tórax pode chegar a 1000% ^(65, 106). Estudos prévios descrevem a influência da dose de radiação nas aferições de enfisema ^(65,106,119) com alterações estatisticamente significativas. O problema é que especialmente no enfisema pulmonar no uso de uma baixa dose há um baixo contraste entre o parênquima pulmonar normal e o enfisematoso. Nesta situação, o nível de ruído da imagem aumentada leva a um aumento do EI ⁽⁷⁷⁾. Este efeito pode ser reduzido, mas não excluído com a aplicação de um filtro de redução de ruído ⁽⁸²⁾. Em nosso estudo, a dose padrão foi utilizada, pois o interesse na avaliação das TCMDs de rotina, as quais são realizadas com dose usual.

- O filtro: a escolha de um filtro, ou algoritmo de reconstrução, influencia na resolução espacial dos exames. Filtros de alta resolução preservam a frequência das maiores densidades e resultam numa melhor resolução à custa de um maior ruído. Algoritmos/filtros 'moles' são os que reduzem as maiores densidades, resultando num baixo ruído e numa perda de resolução. Estudos prévios indicam uma forte relação destes filtros, principalmente os de alta resolução, na mensuração do enfisema ⁽⁹⁾. Boedeker e cols ⁽¹⁵⁾ descreveram variações de 28% até 45%. Entretanto, Kemerink e cols ^(51,52) relataram que, em meios homogêneos com grandes áreas de enfisema mensurados, os filtros não causariam alteração significativa nas medidas. Em estudo posterior, o mesmo autor ⁽⁵³⁾ relata a experiência com meios heterogêneos, demonstrando uma forte influência. Em estudo recente, Ley-zarphorozam e cols demonstraram uma forte influência destes filtros na mensuração do enfisema ⁽⁶⁴⁾.
- A espessura do corte: O efeito da espessura do corte na aferição do enfisema é inferior à influência do filtro ⁽⁶⁵⁾. Entretanto, relatam-se variações que chegam a 2% dos índices de enfisema nas oscilações de espessura entre 1,25mm e 10 mm⁽⁶⁵⁾. Esta variação isoladamente sugere pouca importância, mas deve ser incluída, pois em conjunto com demais variáveis pode apresentar alterações significativas.
- O nível de inspiração: O pulmão em expiração é mais denso que o pulmão em inspiração. Com vista a este princípio, as modificações volumétricas alterariam a densidade pulmonar e os volumes de enfisema. Baseados neste contexto foram desenvolvidos controladores de inspiração para a mensuração do enfisema. Estes controladores regulam a inspiração usando sempre os mesmos volumes e, teoricamente, teriam uma reprodutibilidade melhor. Atualmente, estudos demonstraram que a variação no nível de inspiração máxima do paciente não influencia significativamente as mensurações de enfisema ⁽³¹⁾.

Além destes fatores, de forma menos significativa, o uso de meio de contraste, a dose de radiação, o ruído, o tipo de scanner, e mesmo o

posicionamento inadequado do paciente, foram descritos como influentes na reprodutibilidade da densitometria CT ^(15,42,52,65,118,119). Estas variações são importantes para a comparação e acurácia das medições enfisema e devido a elas temos que conhecer as variações decorrentes dos novos tipos de tomógrafos de múltiplas fileiras de detectores.

5.2. Ponto de corte densitométrico na TC para diferenciação entre o pulmão normal e o enfisematoso.

Rosenblum e cols foram os primeiros a usar a densidade pulmonar para medir o enfisema pulmonar ^(38, 93). Desde os primeiros relatos, muitos dos limiares densitométricos de separação entre o parênquima pulmonar normal e o enfisematoso foram publicados na literatura ^(27-30, 38, 65, 79, 93).

O primeiro limiar amplamente utilizado e comparado com a histopatologia foi o de -910 UH ⁽⁷⁹⁾. Este limiar foi desenvolvido para em TC de fileira única de detectores, com cortes espessos (10 mm) e com uso de meios de contraste ⁽⁷⁹⁾. Outro fator importante é que este ponto de corte foi comparado com a histopatologia em apenas um corte tomográfico, onde se relatou correlação de $r=0,91$.

Gevenois e cols ⁽²⁸⁾ foram os primeiros a usar cortes finos (1 milímetro) com protocolo de alta resolução e correlação histopatológica. O limiar que melhor se correlacionou com a histopatologia foi o de -950 UH. Em um estudo mais recente, utilizando TCMD, Madani e cols ⁽⁶⁶⁾ relataram uma boa correlação entre a CT e a patologia, com os limiares de -950UH e -970UH demonstrando melhor correlação. Apesar de usarem um Tomógrafo de múltiplas fileiras de detectores, Madani e cols realizaram a avaliação com reconstruções axiais de 1mm e incremento de 10 mm, sem uma verdadeira análise volumétrica ⁽⁶⁶⁾.

Como demonstrado, não há limite estabelecido na literatura para a análise volumétrica de enfisema em tomógrafos de múltiplas fileiras de detectores.. Devido a isto, utilizamos o ponto de corte de -950 UH, pois este ponto de corte entre o pulmão normal e enfisematoso apresentou uma das melhores correlações nos trabalhos realizados com cortes finos ^(28,66).

5.3. Estudos prévios que relatam a presença de enfisema pulmonar em pacientes sem doença pulmonar detectável.

Existem alguns estudos anteriores que relatam mensurações tomográficas de enfisema pulmonar em pacientes sem doença pulmonar ^(14,17,26,30,45,70,116). Fromson e Denison ⁽²⁶⁾ foram os primeiros a descrever as densidades pulmonares em indivíduos aparentemente normais com e sem doença pulmonar detectável. Como este estudo foi publicado em 1988, o conceito de aferição de enfisema através de medidas de densidade ainda não estava estabelecido e os autores não aferiram a quantidade de enfisema pulmonar nesta amostra. Eles relataram apenas histogramas de densidade pulmonares dos pacientes. Conforme demonstrado, este estudo tem apenas valor histórico e pelo seu pioneirismo, pois nenhum dos parâmetros adotados pelos autores é utilizado atualmente.

Genevois et cols ⁽³⁰⁾ estudaram 42 indivíduos saudáveis (21 homens, 21 mulheres) de 23 a 71 anos através de tomografias computadorizadas de alta resolução. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os sexos, e entre a idade e MLD. Entretanto, relatam uma correlação estatisticamente significativa entre a idade e o índice de enfisema. Em sua amostra de pacientes saudáveis, descreveram-se índices de enfisema médios de $8,7 \pm 5,1$ para homens e $6,8 \pm 3,5$ para mulheres. Estes índices, muito mais elevados que os nossos, podem estar relacionados ao uso de filtro de alta resolução na avaliação das imagens deste estudo, e/ou à aquisição destas imagens terem sido realizadas em tomógrafo de fileira única de detectores (tomógrafo helicoidal simples). Estas

diferenças reforçam a necessidade de descrição de parâmetros da normalidade quando utilizamos técnicas e aparelhos distintos.

Vikgren e cols ⁽¹¹⁶⁾, em um estudo prospectivo e randomizado, acompanharam tabagistas e não-tabagistas saudáveis recrutados para investigação da influência do tabagismo no desenvolvimento do enfisema pulmonar. O intervalo entre as avaliações foi de 6 anos. Foram estudados 26 não-fumantes sem doença pulmonar. Neste estudo, os achados foram avaliados apenas qualitativamente, sem mensuração das áreas de enfisema. Os autores concluíram que não-fumantes idosos podem apresentar várias alterações na TCAR, e isto ser considerado normal.

Horiuchi et cols ⁽⁴³⁾ avaliaram, prospectivamente, a incidência de enfisema pulmonar em uma série de 859 professores (todos do sexo masculino, idade = 31-61 anos) que haviam sido submetidos a TCAR durante os exames admissionais. Este estudo utilizou uma avaliação subjetiva do enfisema pulmonar. Foram realizadas tomografias de baixa dose e TC com cortes finos em todos os indivíduos. Nas TC com cortes de 10mm de espessura foi utilizado filtro de alta resolução e nas TC com corte não se utilizou o filtro de alta resolução. Este método nunca antes descrito e é uma aberração do ponto de vista técnico, não tendo validade nenhuma. Dos 859 indivíduos, o diagnóstico de enfisema foi realizado em 54 pacientes com TC de baixa dose e 75 pacientes, por TCAR. Todos os indivíduos com diagnóstico de enfisema eram fumantes. Reiteramos que os parâmetros utilizados neste estudo não possibilitam uma utilização dos dados demonstrados, devido aos importantes limites de técnica.

Marsh et cols ⁽⁷⁰⁾ estudaram 185 pacientes não-fumantes e sem doença respiratória, a partir de uma amostra aleatória da população, comparando com pacientes com diagnóstico de enfisema em testes funcionais. Os intervalos de confiança dos valores de referência para as mulheres foram de EI% 0,2%-3,9% e para os homens de 0,4%-8,7%. Este estudo realizou aferição através de apenas 3 cortes de TCAR, sem amostrar todo o pulmão e usando filtro de alta resolução. Fatores estes que invalidam os dados. Devido a estes fatores, seus dados não podem ser utilizados em TCMD com avaliações volumétricas.

Irion et cols ⁽⁴⁵⁾, em um estudo prospectivo de 30 pacientes não-tabagistas e sem doença pulmonar reconhecível (16 homens, 14 mulheres, faixa etária, 19-41 anos), relataram os limites de normalidade de EI de 0,03% à 0,35%. Os autores utilizaram tomografia computadorizada helicoidal simples (um único canal de detectores), com cortes de 7mm de espessura e baixa dose de radiação. Estes dados são válidos para esta amostra de pacientes jovens onde, inclusive, não se identificou influência da idade no EI.

Quando comparamos com nossos dados com este estudo, encontramos índices de enfisema muito maiores, o que pode estar relacionado não apenas a nossa técnica, mas aos nossos pacientes, mesmo no nosso grupo de pacientes jovens terem uma idade média mais elevada que neste estudo. Associados a estes fatores que podem explicar a diferença dos dados entre este estudo e o nosso, adiciona-se ainda o fato que o ponto de corte de -1024UH e -250UH utilizado para aferir o volume pulmonar total no trabalho de Irion et cols ⁽⁴⁵⁾, difere do nosso (-1024UH a -400UH).

Conforme relatado, alguns estudos mostraram os índices de enfisema em pacientes sem doença pulmonar detectável ^(30,43). Entretanto, estes estudos utilizaram baixa dose; outros filtro de alta resolução ou cortes tomográficos espessos ^(14,17,26,30,45,70,116). Considerando-se que trabalhos anteriores demonstraram a influência da dose ^(65,119), espessura de corte ⁽⁶⁵⁾, filtro ⁽⁶⁵⁾ e do tipo do tomógrafo na mensuração do enfisema ⁽¹⁰³⁾, nossos dados são úteis em caracterizar padrões da normalidade na rotina diária com padrões de técnica utilizados hoje em dia. Utilizamos uma dose ⁽⁷⁷⁾, espessura de corte tomográfico e um tomógrafo que são os utilizados atualmente nos centros mais desenvolvidos.

5.4. O índice de enfisema em pacientes não fumantes e sem doença pulmonar identificada, com o uso de tomógrafo de múltiplas fileiras de detectores.

O enfisema pulmonar tem uma evolução longa, silenciosa e assintomática, manifestando-se clinicamente apenas em uma fase avançada ⁽⁴⁵⁾. Para distinguir os

pacientes com enfisema incipiente daqueles sem doença, os valores de referência da normalidade são necessários. Nosso estudo mostra que mesmo em não-fumantes jovens que não têm nenhuma história de doença pulmonar, nem alteração ao exame físico, pequenos volumes de enfisema pulmonar podem ser detectados, e que estes volumes de enfisema aumentam com a idade.

Em nossa amostra, as médias de IE foram de 1,3% (DP = 1,0) para indivíduos jovens e de 3,3% (DP = 1,9) para o grupo de idosos. Para um erro alfa de 5%, os limites de normalidade do índice de enfisema em inspiração para o grupo de jovens foram 3,2% (95 percentil = 2,4%), e para o grupo de idosos de 7,2% (95 percentil = 6,7%). Estes resultados são inferiores aos relatados por Gevenois et al em TCAR num grupo de indivíduos sem doença pulmonar ⁽³⁰⁾.

Entretanto, quando comparamos o nosso grupo de jovens com os dados de Irion et cols⁽⁴⁵⁾, encontramos valores maiores de EI-950. Estas diferenças, certamente estão relacionadas com a diferença entre as doses, espessuras de corte e/ou com o tomógrafo utilizado ^(45,65,103,119), e demonstram de maneira clara a importância de se ter valores referenciais nas diversas técnicas.

Através da análise estatística dos dados colhidos, desenvolvemos parâmetros da normalidade para as diferentes faixas etárias baseados na distribuição percentil dos dados. Isto pode ser útil na diferenciação de pacientes com enfisema pulmonar e pacientes idosos normais. Além disso, podemos ter uma idéia de progressão em fumantes que ainda não tem limites de enfisema anormais, mas apresentam progressão no percentil. Os valores máximos de IE encontrados por nós foram de: pacientes < 35anos (p95 = 0,48%); pacientes entre 35 e 45 anos (p95 = 1,92%); pacientes entre 45 e 65 anos (p95 = 3,57%) e pacientes > 65 ano (p95 = 7,81%).

5.5. Correlação entre os volumes pulmonares e o índice de enfisema pulmonar na tomografia computadorizada de 64 canais

A densidade tomográfica é uma medida representada em unidades Hounsfield. Esta escala Hounsfield é definida (aproximadamente) como -1000 UH para o ar, 0 UH para água e 1.000 UH para o osso. O pulmão é composto essencialmente por dois tipos de densidade: ar (medindo aproximadamente -1.000UH) e "tecido" (incluindo o sangue, as células, água, etc; os quais têm densidade de aproximadamente 0 UH).

Esta aferição de densidade tomográfica pode ser convertida diretamente em que quantidade de ar e de tecidos existente em determinada região das imagens do parênquima pulmonar. Por exemplo, uma região do parênquima pulmonar que tenha uma densidade de -600 UH contém uma média de 60% de ar e 40% "tecido" ^(79, 99). Com este princípio, a variação no nível de inspiração terá influência na densidade do pulmão e, conseqüentemente, na aferição do EI 950. Nosso trabalho demonstrou uma significativa correlação ente TLV, EI 950 e MLD, o que vem a confirmar alguns estudos prévios que relataram esta correlação ^(48, 97).

Isto é importante no acompanhamento de pacientes com enfisema que não conseguem ter o mesmo volume pulmonar no exame de controle. Foi com a constatação deste problema que programas matemáticos de ajustamento volumétrico para diferentes níveis de inspiração foram desenvolvidos, e estão em uso para o acompanhamento das medições de enfisema por TC ⁽¹⁰⁵⁾. O controle do volume pulmonar por espirometria foi uma tentativa de padronizar os volumes pulmonares na aferição do enfisema ⁽⁶²⁾. Entretanto, seu uso não foi difundido devido ao preço e complexidade da técnica.

5.6. Correlação entre a idade, os volumes pulmonares e o índice de enfisema pulmonar na tomografia de 64 canais

A idade de 50 anos foi escolhida para separar os nossos 2 grupos, porque é descrito que este é o ponto crucial, a partir do qual uma parte significativa das fibras elásticas na região dos bronquíolos respiratórios e alvéolos degeneram e aparecem rupturas e colapsos ^(37,115). Como consequência desta dilatação dos dutos alveolares, ocorre um alargamento dos espaços aéreos ^(37,115). Este alargamento é notavelmente homogêneo, ao contrário da distribuição irregular e geralmente não normal do enfisema pulmonar ^(37,115). Nossa distribuição normal do EI pode estar relacionada com este alargamento homogêneo dos espaços aéreos ⁽¹⁰⁵⁾.

Existem alguns trabalhos prévios que relatam o diagnóstico de enfisema em pacientes idosos não-tabagistas ^(14,17,30). A totalidade destes estudos utilizou TCAR e filtro de alta resolução no processamento das imagens. Dois deles não aferiram quantitativamente o enfisema pulmonar, estando direcionado à descrição de todas as alterações parenquimatosas. O trabalho de Genevois et cols ⁽³⁰⁾ foi o único a descrever a correlação dos índices de enfisema e a idade. Entretanto, este estudo utilizou filtro de alta resolução no processamento das imagens, o que definitivamente altera os resultados ⁽¹¹⁹⁾. Outrossim, cabe ressaltar que a técnica de TCAR utilizada pelos autores não é a mais utilizada atualmente e não afere a totalidade do volume pulmonar como a TCMD ⁽³⁰⁾. Mesmo assim, Genevois et cols ⁽³⁰⁾ encontraram correlações significativas entre a idade e o índice de enfisema. Nosso trabalho foi o primeiro a relatar e mensurar a correlação entre a idade e o enfisema pulmonar aferido na totalidade dos pulmões, demonstrando uma correlação moderada ($r = 0,52$), mas estatisticamente significativa ($p=0,002$).

Não encontramos uma correlação significativa entre a idade e o TLV ($r = 0,163$; $p=0,374$), o que pode estar relacionado à teoria que o enfisema senil, apesar de aumentar os espaços aéreos, não altera o volume pulmonar. Outro fator que pode ter contribuído para esta ausência de correlação é os pacientes terem sido pareados pelo índice de massa corpórea, fator que tem influência nesta variável ⁽⁴⁵⁾.

5.7. Limitações

O uso de percentis (PD) como ferramenta de mensuração e acompanhamento do enfisema pulmonar é uma das alternativas recomendadas para avaliação de estudos longitudinais em enfisema ⁽¹⁶⁾. O percentil é definido como o valor de atenuação (em UH) abaixo do qual certa percentagem do volume pulmonar encontra-se. Este método é baseado no histograma de distribuição de frequência de todas as unidades *hounsfield* do pulmão, e pode ser útil no segmento do enfisema pulmonar. O que se realiza é escolher um percentil fixo (geralmente 15%) no histograma de densidades do pulmão do paciente em estudo e avaliar em duas TCs se o volume abaixo deste percentil se alterou ou não. Em um *workshop* da Sociedade Européia de Pneumologia, o percentil 15 foi sugerido para avaliação da progressão do enfisema ⁽⁸³⁾.

Recentemente, Madani e cols ⁽⁶⁶⁾ demonstraram que o percentil que mais se correlaciona com volumes de enfisema é o 1º percentil ($r = 0,57$), apresentando o percentil 15 uma correlação inferior, quando estudado em TCMDs ($r = 0,5$). Os mesmos autores também observaram correlação $r = 0,58$ para o EI-950 e $0,59$ para o EI-970. Embora exista uma justificativa teórica e plausível de que o PD pode ser útil para análise evolutiva do enfisema pulmonar, para a quantificação isso não é verdade. Se utilizarmos o 15 percentil para o diagnóstico de enfisema pulmonar, todos os pacientes, inclusive os normais, em maior ou menor quantidade, terão enfisema pulmonar. Devido a isto, consideramos que a EI reflète o fenômeno da destruição (ou eliminação) do tecido pulmonar que ocorre no enfisema.

A nossa amostra consiste em pacientes em rastreamento de neoplasia, o que é um fator limitante para a generalização dos dados para uma população. Entretanto, selecionamos apenas pacientes com neoplasia localizada, sem história de pneumopatia ou tabagismo, sem sinal de doença pulmonar à anamnese e exame físico e com tomografia computadorizada normal. Com base nestes critérios, acreditamos que se não conseguimos retirar toda a influência deste viés na aferição do enfisema, tornamo-lo de influência insignificante. Cabe ressaltar que utilizamos esta amostra por ser a mais próxima da normalidade em que se tem indicação de

uma TCMD de tórax. Tendo em vista o princípio que sempre devemos tentar diminuir a irradiação a que são expostos os indivíduos, devido a esta apresentar um risco intrínseco de induzir o desenvolvimento de neoplasias ⁽⁸⁵⁾.

6. CONCLUSÕES

Baseado no estudo das tomografias computadorizadas de múltiplas fileiras de detectores em 32 pacientes assintomáticos podemos concluir que:

- Pacientes não-fumantes, sem doença pulmonar reconhecível também podem mostrar uma proporção de enfisema pulmonar à TC.
- Existe uma correlação entre a idade dos pacientes e os volumes de enfisema pulmonar, aumentando os volumes de enfisema nos pacientes conforme o aumento da idade ($r=0,52$; $p=0,002$).
- Existe uma correlação entre a idade dos pacientes e a densidade pulmonar média, diminuindo a densidade pulmonar nos pacientes conforme o aumento da idade ($r = -0,327$; $p=0,05$).
- Observando-se a distribuição normal das variáveis, e se considerando um erro alfa de 5%, os valores máximos do índice de enfisema aceitos como normais são de:
 - Pacientes com 30 anos:
 - percentil 95 = 2,6%;
 - Pacientes com 50 anos:
 - percentil 95 =3,5%;
 - Pacientes com 70 anos:
 - percentil 95 =4,5%;
- Existe uma diferença estatisticamente significativa entre os volumes de enfisema pulmonar nos pacientes com mais e menos de 50 anos ($P < 0,01$).

6.1. Considerações finais

Com os resultados de nosso estudo esperamos que o diagnóstico inicial do enfisema pulmonar possa ser realizado de forma mais precoce, o que pode ajudar em vários campos da medicina, desde a conscientização da cessação do tabagismo até o diagnóstico precoce de doenças genéticas como a deficiência de alfa 1 antitripsina. Outrossim, estes dados poderão facilitar o entendimento das alterações pulmonares associadas ao envelhecimento e diminuir o número de diagnósticos errôneos do enfisema pulmonar em idosos.

REFERÊNCIAS

1. Aberle DR . Future directions of research in thoracic imaging. *Radiology* 1998; 206: 11-13.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-768.
3. Arakawa H, Webb WR, McCowin M, Katsou G, Lee KN, Seitz RF. Inhomogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology* 1998;206:89-94.
4. Arakawa H, Webb WR. Expiratory high-resolution CT scan. *Radiol Clin North Am* 1998 ;36:189-209.
5. Badano L, Caratino L, Giunta L, et al. L'invecchiamento fisiologico del sistema cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 1992;23:619–28.
6. Badano L, Carratino L, Giunta L, et al. Modificazioni del sistema cardiovascolare indotte dall'eta` in soggetti normali. *G Ital Cardiol* 1992;22:1023–34.
7. Baille M. A series of engravings, accompanied with explanations which are intended to illustrate the morbid anatomy of the most important parts of the UHman body. London: W. Bulmer; 1799.
8. Baille M. The morbid anatomy of some of the most important parts of the UHman body. London: Johnson and Nicol; 1793.
9. Bakker ME, Stolk J, Putter H, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, et al. Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography. *Invest Radiol*. 2005; 40(12):777-83.
10. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 1999; 211:851-8.

11. Beker CR, Ohnesorge BM, Schoepf UJ, et al. Current development of cardiac imaging with multidetector row CT. *Eur J Radiol* 2000;36:97–103.
12. Bernadac P. Le poumon du troisiè`me age, Paris *Encycl Med Chir. Radiodiagnostic* 1991; 4.02,05 324980–10.
13. Bhalla M, Naidich DP, McGuinness G, Gruden JF, Leitman BS, McCauley DI. Diffuse lung disease: assessment with helical CT--preliminary observations of the role of maximum and minimum intensity projection images. *Radiology* 1996; 200:341-7.
14. Bnà C, Zompatori M, Ormitti F, Sverzellati N, Verduri A. High resolution CT (HRCT) of the lung in adults. Defining the limits between normal and pathologic findings. *Radiol Med* 2005; 109:460-471.
15. Boedeker KL, McNitt-Gray MF, Rogers SR, Truong DA, Brown MS, Gjertson DW, Goldin JG. Emphysema: effect of reconstruction algorithm on CT imaging measures. *Radiology* 2004;232:295-301.
16. Brown RH, Zerhouni E. New techniques and developments in physiologic imaging of airways. *Radiol Clin North Am* 1998 ;36:211-30.
17. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology* 2009; 251:566-573.
18. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ;159:851-6.
19. Crapo RO. The aging lung. In: Mahler DA, ed. *Pulmonary Disease in the Elderly Patient*, Vol. 63. New York, Marcel Dekker, 1993; pp. 1±21.
20. Di Cesare E. Lo studio radiologico nell'invecchiamento dell'aorta e delle arterie coronarie. In: Schiavon F, Berletti R, Guglielmi G, Cammarota T, editors. *Diagnostica per immagini nell'invecchiamento*. *Radiol Med* 2003;57–9 3suppl 1 al N.3.

21. Di Guglielmo L, Dore R, Raisario A, et al. L'imaging toracico nell'anziano: il cuore. In: Schiavon F, Nardini S, Feltrin GP, editors. Apparato respiratorio e invecchiamento. Pisa (Italy): Pacini; 1999.
22. Di Guglielmo L, Dore R, Raisario A, et al. La diagnostica per immagini nello studio dell'invecchiamento cardiaco. Il "cuore senile" e' una realta'? Radiol Med 1999;97:449-60.
23. Edge J, Millard F, Reid L. The radiographic appearance of the chest in persons of advanced age. Br J Radiol 1984; 37: 769±774.
24. Falaschi F, Miniati M, Battolla L, et al. Quantification of pulmonary emphysema with computerized tomography. Comparison with various methods. Radiol Med 1995; 90:16-23.
25. Freundlich IM. Redistribution of pulmonary blood flow. AJR Am J Roentgenol 1988;145(6): 1315-6.
26. Fromson BH, Denison DM. Quantitative features in the computed tomography of healthy lungs. Thorax 1988;43(2):120-6.
27. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Aug;152:653-7.
28. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Jul;154:187-92.
29. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. Radiology. 1996 ;199:825-9.
30. Gevenois PA, Scillia P, de Maertelaer V, Michils A, De Vuyst P, Yernault JC. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. AJR Am J Roentgenol 1996 ;167:1169-73.
31. Gierada DS, Yusen RD, Pilgram TK, et al. Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. Radiology 2001;220(2):448-54.

32. Gillody M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non smokers: effects of the age and sex. *Thorax* 1993;48:39–43. 17. Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 1993; 48:39-43.
33. Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong nonsmokers: effect of age and sex. *Thorax* 1993; 48: 39± 43.
34. Gough L. The pathological diagnosis of emphysema. *Proc R Soc Med* 1952;45(9):576–7.
35. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, et al. Parenchymal emphysema measured by CT lung density correlates with lung function in patients with bullous disease. *Eur Respir J* 1993 May;6:698-704.
36. Gurney JW. Pathophysiology of obstructive airways disease. *Radiol Clin North Am* 1998 ;36:15-27.
37. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20:1117-1122.
38. HayUhrst MD, MacNee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984; 11:320–322. 18. HayUhrst MD, MacNee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984 11;2(8398):320-2.
39. Heard BE. A pathological study of emphysema of the lungs with chronic bronchitis. *Thorax*. 1958 Jun;13:136-49.
40. Heremans A, Verschakelen JA, Van fraeyenhoven L, Demedts M. Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. A study of correlations with pulmonary function tests. *Chest* 1992 ;102:805-11.
41. Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009; May 21. [Epub ahead of print]
42. Heussel CP, Kappes J, Hantusch R, et al. Contrast enhanced CT-scans are not comparable to non-enhanced scans in emphysema quantification. *Eur J Radiol*. 2009; Apr 17 [Epub ahead of print].

43. Horiuchi N, Fujita J, Suemitsu I, Yamasaki Y, Higa F, Tateyama M. Low-dose multislice CT and high-resolution CT assessment of pulmonary emphysema in public school teachers. *Lung* 2007; 185:25-30.
44. UHchon G. Pulmonary aging. *Rev Prat* 2001;51(7): 701–2. 3.
45. Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: W90-96.
46. Jardim J, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol* 2004; 30: S1-S42.
47. Johnson PT, Fishman EK, Duckwall JR, Calhoun PS, Heath DG. Interactive three-dimensional volume rendering of spiral CT data: current applications in the thorax. *Radiographics*. 1998;18:165-87.
48. Kalender WA, Rienmuller R, Seissler W, Behr J, Welke M, Fichte H. Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology* 1990;175(1):265–268.
49. Kauczor UH, Heussel CP, Fischer B, Hast J, Mildemberger P, Thelen M. Value of spirometry-gated high resolution computerized tomography of the lung during inspiration and expiration. *Rofo* 1998; 169: 658-661.
50. Kauczor UH, Heussel CP, Fischer B, Klamm R, Mildemberger P, Thelen M. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1091-5.
51. Kemerink GJ, Kruize HH, Lamers RJ, van Engelshoven JM. CT lung densitometry: dependence of CT number histograms on sample volume and consequences for scan protocol comparability. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:948–954.
52. Kemerink GJ, Lamers RJ, Thelissen GR, van Engelshoven JM. Scanner conformity in CT densitometry of the lungs. *Radiology* 1995; 197:749–752.

53. Kemerink GJ, Lamers RJ, Thelissen GR, van Engelshoven JM. CT densitometry of the lungs: scanner performance. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:24–33.
54. Kemp SV, Polkey MI, Shah PL. The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema. *Thorac Surg Clin* 2009;19(2):149-58.
55. King GG, Müller NL, Paré PD. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:992-1004.
56. Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990; 97:315-321.
57. Krumpel PE, Knudson RJ, Parsons G, Reiser K. The aging respiratory system. *Clin Geriatr Med* 1985; 1: 143±175.
58. Kurozumi M, Matsushita T, Hosokawa M, Takeda T. Age-related changes in lung structure and function in the senescence-accelerated mouse (SAM): SAM-P/1 as a new murine model of senile hyperinflation of lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 776±782.
59. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, et al. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ;141:169-78.
60. Laennec RTH. *Traité de l'auscultation médiate et des maladies des pulmouns et du cœur.* Paris J S Chaudé, 1826.
61. Laennec RTH. *A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation.* Translated by J. Forbes. Fourth London edition. Philadelphia: Thomas and Co.; 1835.
62. Lamers RJ, Thelissen GR, Kessels AG, Wouters EF, van Engelshoven JM. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation with spirometrically controlled CT lung densitometry. *Radiology* 1994; 193: 109 -113.

63. Lang M, Fiaux G, Gillooly M, Stewart J, UHlmes D, Lamb D. Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous lungs. *Thorax* 1994; 49: 319±326.
64. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Weinheimer O, Iliyushenko S, Erdugan S, Eberhardt R, et al. Quantitative analysis of emphysema in 3D using MDCT: influence of different reconstruction algorithms. *Eur J Radiol* 2008;65(2):228-34.
65. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2007;243:250-7.
66. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006; 238: 1036-43.
67. Maggi S, Marzari C, Crepaldi G. Epidemiologia dell'invecchiamento. In: Guglielmi G, Schiavon F, Cammarota T, editors. *Radiologia geriatrica*. Milano (Italy): Springer Verlag; 2006. p. 13–20.
68. Marano P, Cecconi L, Danza F. Studio radiológico del circolo polmonare nell'anziano e sue possibilita` funzionali. *G Gerontol* 1975;23:761–73.
69. Marano P. *La radiologia funzionale del torace*. Verona (Italy): Cortina Editore; 1986.
70. Marsh S, Aldington S, Williams MV, et al. Utility of lung density measurements in the diagnosis of emphysema. *Respir Med* 2007;101(7):1512-20.
71. Mc Laughlin MA. The aging heart. State-of-the-art, prevention and management of cardiac disease. *Geriatrics* 2001;56(6):45–9.
72. McLoud TC. Chronic obstructive pulmonary disease (chapter 10). In: *Thoracic radiology: the requisites*. T. C. McLoud. Mosby Inc. 1998: 287-300.
73. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; Platino TEAM. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005 6;366(9500):1875-81.

74. Mergo PJ, Williams WF, Gonzalez-Rothi R, et al. Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1355-60.
75. Midiri M. L'esame del torace nell'invecchiamento cardiaco. In: Schiavon F, Berletti R, Guglielmi G, Cammarota T, editors. *Diagnostica per immagini nell'invecchiamento*. *Radiol Med* 2003;50-3 suppl 1 al N. 3.
76. Miller RR, Müller NL, Vedal S, Morrison NJ, Staples CA. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:980-3.
77. Mishima M, Itoh H, Sakai H, et al. Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(3):380-4.
78. Morgan MD. Detection and quantification of pulmonary emphysema by computed tomography: a window of opportunity. *Thorax*. 1992;47:1001-4.
79. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RJ. "Density mask": an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94: 782-787.
80. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-743.
81. Murray JF. Aging. In: Murray JF, ed. *The Normal Lung*. Philadelphia, PA, WB Saunders 1986; pp. 339±360.
82. Naidich DP, Muller NL, et al. *Computed tomography e magnetic resonance of the thorax*. Lippincott-Raven Publishers, 2007.
83. Newell JD, Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Respir J* 2004;23:769-775.
84. Niewohner D, Kleinerman J, Liotta L. Elastic behavior of post-mortem UHman lungs: effects of aging and mild emphysema. *J Appl Physiol* 1975; 38: 943±949.

85. Omori H, Nakashima R, Otsuka N, et al. Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirology* 2006;11(2):205–210.
86. Orsos F. Au uber das elastische Geraupt der normalen und der emphysematosen Lunge. *Pathol Anat* 1907;41:95–121.
87. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology*. 1999 May;211:541-7.
88. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, UHrd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1256-76.
89. Pipavath SN, Schmidt RA, Takasugi JE, Godwin JD. Chronic obstructive pulmonary disease: radiology-pathology correlation. *J Thorac Imaging* 2009;24(3):171-80.
90. Reid L, Simon G. III. Pathological findings and radiological changes in chronic bronchitis and emphysema. *Br J Radiol*. 1959;32:291-305.
91. Reid L. The pathology of emphysema. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1967.
92. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Copin MC, Wurtz A, Duhamel A. Sliding thin slab, minimum intensity projection technique in the diagnosis of emphysema: histopathologic-CT correlation. *Radiology* 1996;200:665-71.
93. Rosenblum LJ, Mauceri RA, Wellenstein DE, Bassano DA, Cohen WN, Heitzman ER. Computed tomography of the lung. *Radiology* 1978;129(2):521-4.
94. Ruysch F. *Observationum anatomico-chirurgicarum centuria*. Amsterdam: Boom; 1691. Obs XIX, XX.

95. Schiavon F, Cardini S, Favat M, et al. La radiologia delle strutture toraciche normali nel paziente anziano. *Radiol Med* 1993;86:418–31.
96. Schilham AM, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Local noise weighted filtering for emphysema scoring of low-dose CT images. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25:451-463.
97. Shaker SB, Dirksen A, Laursen LC, Skovgaard LT, Holstein-Rathlou NH. Volume adjustment of lung density by computed tomography scans in patients with emphysema. *Acta Radiol* 2004; 45(4):417-23.
98. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006;1(3):253–60.
99. Simon BA, Christensen GE, Low DA, Reinhardt JM. Computed tomography studies of lung mechanics. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(6):517-21, 506-7.
100. Simon G, Medvei VC. Chronic bronchitis: radiological aspects of a five-year follow-up. *Thorax* 1962;17:5-8.
101. Spouge D, Mayo JR, Cardoso W, Müller NL. Panacinar emphysema: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17:710-3.
102. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:791-8.
103. Stoel BC, Bakker ME, Stolk J, Dirksen A, Stockley RA, Piitulainen E, Russi EW, Reiber JH. Comparison of the sensitivities of 5 different computed tomography scanners for the assessment of the progression of pulmonary emphysema: a phantom study. *Invest Radiol.* 2004;39(1):1-7.
104. Stoel BC, Parr DG, Bakker EM, et al. Can the extent of low-attenuation areas on CT scans really demonstrate changes in the severity of emphysema? *Radiology* 2008; 247: 293-294.
105. Stoel BC, Putter H, Bakker ME, et al. Volume correction in computed tomography densitometry for follow-up studies on pulmonary emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 15: 919-924.

106. Stolk J, Dirksen A, van der Lugt AA, et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol* 2001;36:648–651.
107. Stolk J, Putter H, Bakker EM, et al. Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. *Respir Med* 2007; 101:1924-1930.
108. Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am* 1998;36:29-55.
109. Teramoto S, Fukuchi Y, Uejima Y, Teramoto K, Oka T, Orimo H. A novel model of senile lung: senescence accelerated mouse (SAM). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 238±244.
110. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(1):182-5. [No authors listed].
111. TUHrlbeck W. The internal surface area of nonemphysematous lungs. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 765±773.
112. TUHrlbeck WM, Müller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(5):1017-25.
113. Turner J, Mead J, Wohl M. Elasticity of UHman lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25: 664±671.
114. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLennan G. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:248-54.
115. Verbeken E, Cauberghs M, Mertens I. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. I: Structural aspects. *Chest* 1992; 101: 793±799. 33.
116. Vikgren J, Boijesen M, Andelid K, et al. High-resolution computed tomography in healthy smokers and never-smokers: a 6-year follow-up study of men born in 1933. *Acta Radiol* 2004; 45:44-52.

117. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-Resolution CT of the lung. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
118. Yuan R, Mayo JR, Hogg JC, et al. The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest* 2007; 132:617-623.
119. Zaporozhan J, Ley S, Weinheimer O, et al. Multi-detector CT of the chest: influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(3):460-8.
120. Zeleznik J. Normative aging of the respiratory system. *Clin Geriatr Med* 2003;180(2):513–8.

8. Anexo

8.1. Artigos internacionais publicados no período da pós-graduação

1: Irion KL, Marchiori E, Hochegger B. Tomographic diagnosis of pulmonary emphysema. *J Bras Pneumol* 2009;35(9):821-3.

2: Marchiori E, Hochegger B, Irion KL. Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Presenting as Multiple Large Calcified Nodules.]. *Arch Bronconeumol*. 2009 Oct 9. [Epub ahead of print] PMID: 19819604.

3: Hochegger B, Marchiori E, Irion KL, et al. Psittacosis presenting as a halo sign on high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging* 2009;24(2):136-7.

4: Hochegger B, Irion KL, Marchiori E, Bello R, Moreira J, Camargo JJ. Computed tomography findings of postoperative complications in lung transplantation. *J Bras Pneumol* 2009;35(3):266-74.

5: Hochegger B. Re: Respiratory instructions for CT examinations of the lungs. *Radiographics* 2009;29(2):637; author reply 637-8.

6: Irion KL, Hochegger B, Marchiori E, et al. Proteus syndrome: high-resolution CT and CT pulmonary densitometry findings. *J Thorac Imaging* 2009;24(1):45-8.

7: Hochegger B. CT of pulmonary emphysema: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol* 2009;19(7):1696; author reply 1967.

8: Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(3):W90-6.

9: Camargo JJ, Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, Porto NS, Moraes BG, Meyer G. Computed tomography measurement of lung volume in preoperative assessment for living donor lung transplantation: volume calculation using 3D surface rendering in the determination of size compatibility. *Pediatr Transplant* 2009;13(4):429-39.

10. Irion KL, Gasparetto TD, Marchiori E, Hochhegger B, Rubin AS. Neurofibromatosis type 1 with tracheobronchial neurofibromas: case report with emphasis on tomographic findings. *J Thorac Imaging* 2008;23(3):194-6.

11: Marchiori E, Escuissato DL, Irion KL, Zanetti G, Rodrigues RS, Meirelles Gde S, Hochhegger B. Extramedullary hematopoiesis: findings on computed tomography scans of the chest in 6 patients. *J Bras Pneumol* 2008; 34(10):812-6.

12: Hochhegger B, Irion K, Marchiori E. Whole-body magnetic resonance imaging: a viable alternative to positron emission tomography/CT in the evaluation of neoplastic diseases. *J Bras Pneumol*. 2010 Jun;36(3):396.

13: Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochhegger B, Irion KL. Talc-induced pulmonary granulomatosis or septic pulmonary embolism? A diagnostic challenge. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jul;90(1):362-3; author reply 363.

14: Rubin AS, Hochhegger B, Irion KL, Marchiori E, Binukrishnan SR, Moreira JS, Zanetti G. Ketorolac tromethamine associated with diffuse pulmonary haemorrhage: high-resolution CT findings. *Br J Radiol*. 2010 Jul;83(991):e158-60.

15: Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Carvalho JF. Sarcoid cluster sign and the reversed halo sign: Extending the spectrum of radiographic manifestations in sarcoidosis. *Eur J Radiol*. 2010 May 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20488640.

16: Hochhegger B, Marchiori E, Irion KL, Moreira J. Are we measuring pulmonary emphysema? *Respir Med*. 2010 Apr 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20392620.

17: Hochhegger B, Irion KL, Marchiori E, Moreira JS. Reconstruction algorithms and their influence in emphysema CT measurements. *Acad Radiol*. 2010 May;17(5):674.

18: Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochhegger B, Irion KL. The reversed halo

sign: another atypical manifestation of sarcoidosis. Korean J Radiol. 2010 Mar;11(2):251-2.

19: Marchiori E, Cardoso A, Zanetti G, Hochhegger B. [Extramedullary plasmacytoma that simulates pulmonary metastasis.]. Arch Bronconeumol. 2010 Aug;46(8):445-6.

20: Hochhegger B, Irion KL, Marchiori E. Thresholds to lung density measures. Acad Radiol. 2010 Mar;17(3):399; author reply 399-401.

21: Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL. High-resolution computed tomography findings in an HIV-positive patient with swine-origin influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. Br J Radiol. 2010 Feb;83(986):179.

22: Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Mauro Mano C. High-resolution CT findings in a patient with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. Br J Radiol. 2010 Jan;83(985):85-6.

23: Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Irion KL, Daltro PA, Hochhegger B. Lipoid pneumonia in 53 patients after aspiration of mineral oil: comparison of high-resolution computed tomography findings in adults and children. J Comput Assist Tomogr. 2010 Jan;34(1):9-12.

24: Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Rodrigues RS, Fontes CA, Nobre LF, Mançano AD, Meirelles G, Irion KL. High-resolution computed tomography findings from adult patients with Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. Eur J Radiol. 2010 Apr;74(1):93-8.

25: Marchiori E, Hochhegger B, Irion KL. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma presenting as multiple large calcified nodules. Arch Bronconeumol. 2010 Feb;46(2):103-4.

8.2. Artigos internacionais aceitos para publicação no período da pós-graduação

1. British Journal of Radiology - Pictorial review on magnetic resonance imaging findings in acute pulmonary embolism
2. Chest - Diffuse Alveolar Hemorrhage in Infectious Diseases