**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA**

# AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO BRONCODILATADOR EM PACIENTES COM DPOC

**FELÍCIA DE MORAES BRANCO TAVARES**

**Porto Alegre**

**2003**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA**

# AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO BRONCODILATADOR EM PACIENTES COM DPOC

**FELÍCIA DE MORAES BRANCO TAVARES**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Pneumologia.**

**Orientadores: Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva**

**Dr. Adalberto Sperb Rubin**

**Porto Alegre**

**2003**

# FICHA CATALOGÁFICA

**T231a** Tavares, Felícia de Moraes Branco

Avaliação da resposta ao broncodilatador em pacientes com DPOC / Felícia de Moraes Branco Tavares ; orient. Luiz Carlos Corrêa da Silva ; co-orient. Adalberto Sperb Rubin. – 2003.

117 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia, Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica 2. Broncodilatadores I. Silva, Luiz Carlos Corrêa da II. Rubin, Adalberto Sperb III. Título.

NLM: WF 600

Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

**Agradeço ao meu marido, Jaime Federici Gomes, pelo carinho, paciência, e pelo auxílio em todas as etapas da elaboração deste trabalho; e à minha mãe, Mariza de Moraes Branco, pelo apoio incondicional.**

# AGRADECIMENTOS:


- A toda a minha família e aos meus amigos, pelo carinho e compreensão nos momentos de ausência; e por estarem, mesmo de longe, sempre torcendo por mim.
- Aos meus orientadores, pelos ensinamentos, pela disponibilidade e pelo constante incentivo.
- Ao Dr José Moreira, pelo auxílio em Epidemiologia, e por ter sido sempre um incentivador à pesquisa.
- Ao amigo Mauricio Mello Roux Leite, pelo auxílio com os exames.
- A Allan Birck, pela assessoria em Estatística.
- Ao amigo Paulo Henrique Fernandes Ferreira, pelo auxílio em Física e Informática.
- À minha secretária, Liège Dela Favera Garcia, pela disposição em ajudar, ainda que não tenha sido possível.
- Ao secretário do programa de Pós-Graduação, Marco Aurélio Silva, às técnicas do Laboratório de Função Pulmonar da Santa Casa: Eunice Rodrigues, Erena Iaroseski e Cecília Griebeler, aos funcionários da Unidade de Apoio à Pesquisa da Santa Casa e aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina, sempre muito atenciosos e prestativos.

# SUMÁRIO

# SUMÁRIO DE FIGURAS

# SUMÁRIO DE TABELAS

# RESUMO

A resposta ao broncodilatador (BD) é tradicionalmente medida pela variação do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$). Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam pouca ou nenhuma resposta neste parâmetro. Outros parâmetros funcionais, medidos por pletismografia, podem ser úteis na avaliação da reversibilidade da obstrução em pacientes com DPOC. Com os objetivos de avaliar a freqüência de resposta ao BD no $VEF_1$ em uma amostra de pacientes com DPOC; correlacioná-la com dados clínicos e avaliar a freqüência de resposta na capacidade vital forçada (CVF), capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI), volume residual (VR), resistência das vias aéreas (RVA) e condutância específica das vias aéreas (GVA/VP), foi proposto este estudo. Sessenta e quatro pacientes com DPOC foram submetidos a pletismografia de corpo inteiro e medida a reversibilidade da broncoconstrição após 400µg de fenoterol. Dos 64 pacientes avaliados, 31,3% tiveram resposta no $VEF_1$. A freqüência de pacientes com resposta ao BD, quando medida pelos outros parâmetros em estudo, foi de 50% na CVF, 46,9% no VR, 46,8% na GVA/VP, 37,1% na CVL, 34,4% na CI e 30,6% na RVA. Pacientes sem resposta no $VEF_1$, apresentaram a seguinte freqüência de resposta: 47,5% no VR, 38,1% na GVA/VP, 35% na CI, 31,8% na CVF, 23,8% na CVL e 21,4% na RVA. Concluiu-se que volumes pulmonares estáticos e resistência / condutância das vias aéreas, quando incluídos na avaliação da resposta ao BD, além do $VEF_1$, permitem avaliar com maior amplitude o número de pacientes com resposta funcional à prova farmacodinâmica. Estes resultados estão de acordo com a impressão clínica de que muitos pacientes com DPOC, mesmo sem melhora no $VEF_1$ após BD, apresentam melhora clínica.

# SUMMARY

Response to bronchodilator (BD) is tradicionally assessed by variation on forced expiratory volume in first second ($FEV_1$). Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may show minimal improvement after BD in $FEV_1$. Another spirometric parameters, measured by body plethysmography, could be useful to assess reversibility to BD, in patients with COPD. This study was proposed to assess BD reversibility in $FEV_1$, in patients with COPD, trying to correlate it to clinical features and to assess the BD reversibility in another plethysmographic parameters, such as: forced vital capacity (FVC), slow vital capacity (SVC), inspiratory capacity (IC), residual volume (RV), airways resistance (RAW) and specific airways conductance (SGAW). Sixty-four patients with COPD were submitted to body plethysmography and the improvement after 400µg of fenoterol was analyzed. Thirty one point three per cent of patients had statistically significant response in $FEV_1$. The frequency of response to BD, when measured by others parameters studied, was 50% in FVC, 46,9% in RV, 46,8% in SGAW, 37,1% in SVC, 34,4% in IC and 30,6% in RAW. Patients without improvement in $FEV_1$, had the following frequency of response: 47,5% in RV, 38,1% in SGAW, 35% in IC, 31,8% in FVC, 23,8% in SVC and 21,4% in RAW. The conclusions were that the BD response in patients with COPD shows different results when another parameters are included. Static lung volumes and airways resistance / conductance, improve reversibility diagnosis in COPD patients. These results accord with physicians' impression of clinical improvement, even in patients who do not meet spirometric $FEV_1$ response.

# ABREVIATURAS

ATS - American Thoracic Society

BD – broncodilatador

CFVEM - curva fluxo-volume expiratória máxima

CFVEP - curva fluxo-volume expiratória parcial

CI - capacidade inspiratória

cm $H_2O$ - centímetros de coluna de água

CO – monóxido de carbono

CPT - capacidade pulmonar total

CRF - capacidade residual funcional

CRVP - cirurgia redutora de volume pulmonar

CVF - capacidade vital forçada

CVIF - capacidade vital inspiratória forçada

CVL - capacidade vital lenta

DCO - difusão por monóxido de carbônio

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

FEF 25-75% - fluxo expiratório entre 25 e 75% da CVF

FIF 50% - fluxo inspiratório a 50% da CVF

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GVA - condutância das vias aéreas

GVA/VP - condutância especifica das vias aéreas

Hz – hertz

L - litros

MDI – “metered-dose inhaler”, nebulímetro dosimetrado

ml – mililitros

MRCWP - Medical Research Council Working Party

NCHS - *National Center for Health Statistics*

NHLBI - *National Heart, Lung, and Blood Institute*

NOTTG - *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*

$PaCO_2$ – pressão parcial arterial de dióxido de carbono

$PaO_2$ – pressão parcial arterial de oxigênio

PFE - pico de fluxo expiratório

PFI - pico de fluxo inspiratório

$RRS_6$ – resistência na freqüência de 6 Hertz

RVA - resistência da vias aéreas

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

TCAR - tomografia computadorizada de tórax de alta resolução

V/Q – relação ventilação / perfusão

$VEF_1$ - volume expiratório forçado no primeiro segundo

$VEF_6$ – volume expiratório forçado no sexto segundo

VGT – volume de gás torácico

VM30 - fluxo expiratório a 30% da CVF, em uma curva com esforço máximo

VP – volume pulmonar

VP30 - fluxo expiratório a 30% da CVF, em uma curva com esforço parcial

VR - volume residual

VVM - ventilação voluntária máxima

# 1 - INTRODUÇÃO

# 1 - I N T R O D U Ç Ã O

## 1.1 - DPOC

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), de acordo com o GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) é um estado de doença caracterizado por uma limitação do fluxo aéreo, não totalmente reversível, geralmente progressiva e associada a uma resposta anormal a partículas ou gases nocivos (Pauwels *et al.*, 2001).

O termo DPOC engloba doenças referidas como bronquite crônica e enfisema pulmonar.

Bronquite crônica, de acordo com a American Thoracic Society (ATS), é definida como a presença de tosse crônica produtiva por três meses, por dois anos consecutivos em um paciente no qual outras causas de tosse crônica foram excluídas (ATS, 1995).

Enfisema é definido como um aumento permanente e anormal dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado por destruição de suas paredes, na ausência de fibrose evidente (ATS, 1995).

### 1.1.1 - Epidemiologia

A maioria das informações disponível sobre prevalência, morbidade e mortalidade em DPOC provém de países desenvolvidos. Mesmo nestes países não se têm dados precisos sobre a epidemiologia da doença. A prevalência e a mortalidade são subestimadas, pois a doença geralmente não é diagnosticada até

ser clinicamente aparente, o que ocorre num estágio moderadamente avançado (Pauwels *et al*, 2001).

As definições imprecisas e variáveis da doença tornaram difícil a quantificação de sua morbi-mortalidade, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Um outro fator que leva à subestimação da mortalidade por DPOC é o fato da doença ser muitas vezes citada como contributória no processo que leva a morte, mas não como causa direta do óbito (Pauwels *et al*, 2001).

Em dados de 1995 estimava-se que 14 milhões de pessoas sofressem de DPOC nos Estados Unidos (ATS, 1995). Dados mais recentes mencionam 15,7 milhões (Pauwels *et al*, 2001). A prevalência de DPOC varia apreciavelmente entre os diferentes países, dependendo da prevalência da exposição ao fator de risco e dos genes de susceptibilidade em diferentes populações, além de variar de acordo com a distribuição de idade (Thom, 1989).

Há uma estimativa da Organização Mundial da Saúde de que, em 2020, a DPOC passará de décima segunda doença mais prevalente no mundo, para quinta; e de sexta causa mais comum de morte, para terceira (Barnes, 2000).

No Brasil, há poucos estudos em prevalência da doença, destacando-se os estudos de Menezes, no Rio Grande do Sul.

Apesar de ter havido uma queda no tabagismo nas últimas três décadas, a mortalidade por DPOC vem aumentando (Speizer, 1989). Um dos motivos pelos quais isto vem acontecendo é uma maior longevidade da população.

Até os 55 anos de idade a taxa de mortalidade é igual para homens e mulheres, mas há um incremento na mortalidade de homens após os 70 anos, chegando a 3,5 vezes o número de mulheres (Feinleib *et al*, 1989).

O papel do sexo como fator de risco para DPOC permanece nebuloso. No passado a maioria dos estudos mostrou que a prevalência e mortalidade da DPOC eram maior em homens (Feinleib *et al*, 1989; Buist e Vollmer, 1994; Thom, 1989). Estudos mais recentes, vindos de países desenvolvidos, mostram uma prevalência quase igual entre os sexos (NCHS, 1995 e 1998) o que provavelmente está refletindo um aumento na população de mulheres tabagistas. Alguns estudos chegaram inclusive a sugerir que a susceptibilidade à doença seja maior em mulheres (Xu *et al*., 1994; Anthonisen *et al.*, 1994).

### 1.1.2 - Impacto Econômico e Social da Doença

Um aspecto importante de uma doença crônica é o custo econômico e social que ela envolve. Os custos econômicos podem ser divididos entre custos diretos e indiretos. Os custos diretos seriam aqueles relacionados ao diagnóstico e tratamento médico da população acometida. Os custos indiretos são o reflexo na economia individual e familiar da invalidez, absenteísmo ao trabalho, mortalidade prematura, entre outros.

Estes dados não são disponíveis no Brasil, mas, nos Estados Unidos em 1993, o impacto econômico da DPOC foi estimado em US$ 23 bilhões sendo US$ 14,7 em custos diretos e US$ 4,5 em custos indiretos (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 1998). Com uma estimativa 15 milhões de americanos com a

doença, estima-se um custo direto de US$ 1522,00 por paciente com DPOC por ano (Sullivan *et al.*, 2000; Pauwels *et al.*, 2001).

Dados mais recentes revelam uma prevalência da doença diagnosticada, nos Estados Unidos, de 12 milhões de pessoas em 2001, mas há uma perspectiva de 24 milhões de americanos com baixa função pulmonar, ainda sem diagnóstico de DPOC. Os custos estimados com a doença saltaram de US$ 23 bilhões em 1993 para US$ 32 bilhões em 2002, sendo que o maior aumento foi verificado nos custos indiretos: US$ 4,5 bilhões em 1993 contra US$ 14,1 bilhões em 2002 (NHLBI, 2003).

Qualquer estimativa de gastos envolvidos com a doença - mesmo incluindo gastos com reabilitação, oxigenoterapia domiciliar e cuidados domésticos de um paciente em estágio avançado de DPOC – está muito aquém do real custo econômico e social da enfermidade, pois não reflete o real impacto no mercado de trabalho e na produtividade doméstica. Especialmente em países subdesenvolvidos como o Brasil, o sistema de saúde não tem como prover assistência integral ao paciente. Com isso, um familiar é deslocado do trabalho para prestar assistência a seu parente inválido. Ao invés de uma, são duas pessoas improdutivas, e isso pode, inclusive - pela grande prevalência da doença, representar uma ameaça à economia de um país em desenvolvimento (Pauwels *et al*, 2001).

### 1.1.3 - Fatores Etiológicos

A DPOC é causada basicamente pela exposição à fumaça do cigarro.

Outros fatores de risco importantes são o tabagismo passivo, a deficiência de $\alpha_1$-antitripsina, e a exposição a gases e partículas inaláveis como a poluição dentro e fora de casa.

#### 1.1.3.1 - Fatores do Hospedeiro

##### 1.1.3.1.1 Fatores Genéticos

O fator genético mais bem estudado é a deficiência de $\alpha_1$-antitripsina, o principal inibidor circulante das proteases. As pessoas com deficiência hereditária grave não produzem a enzima e têm o desenvolvimento prematuro e acelerado de enfisema pan-lobular. O declínio da função pulmonar ocorre tanto em tabagistas quanto em não-tabagistas, mas é muito mais acentuado no primeiro grupo. Apesar de ser uma doença relativamente rara, é um bom exemplo para explicar a interação entre fatores do indivíduo e fatores ambientais (Pauwels *et al*, 2001). Assim como indivíduos com deficiência de $\alpha_1$-antitripsina e tabagistas têm enfisema mais grave, outros fatores genéticos devem ser responsáveis pelo fato de nem todos os fumantes desenvolverem DPOC.

##### 1.1.3.1.2 Hiper-responsividade Brônquica

Asma e hiperrensponsividade brônquica são outros fatores do hospedeiro que parecem estar relacionados com a ocorrência de DPOC. Em 1960, Orie *et al*. levantaram a idéia de serem tanto asma quanto DPOC faces de uma mesma doença. Este estudo ficou conhecido com "a hipótese holandesa" e ainda hoje é muito citado (Orie *et al*., 1961). Os asmáticos teriam um declínio de função pulmonar levemente mais acelerado que os não-asmáticos, da mesma maneira que os tabagistas hiper-responsivos em comparação aos tabagistas sem hiper-responsividade. Como esta hiper-responsividade levaria à DPOC é ainda desconhecido. O que se sabe é que crianças expostas à fumaça do cigarro têm uma

maior propensão a se tornarem hiper-responsivas, o que torna, neste caso, a hiper-responsividade brônquica uma doença relacionada ao tabaco (Pauwels *et al*, 2001).

Entretanto, alguns estudos mais recentes mostram que a hiper-responsividade brônquica pode surgir após o declínio de $VEF_1$, como é o caso de um estudo com indução de enfisema em animais. Parece haver dois diferentes contextos relacionando DPOC e hiper-resposividade: em um primeiro a hiper-responsividade brônquica devida a atopia e fatores genéticos, levaria ao desenvolvimento de DPOC, e em outro, a hiper-responsividade seria não causa, mas conseqüência do declínio funcional na DPOC (Senior e Shapiro, 1998).

#### 1.1.3.1.3 Desenvolvimento Pulmonar

O desenvolvimento pulmonar é outro fator de risco (Pauwels *et al*, 2001), embora menos influente. O desenvolvimento ou crescimento pulmonar é determinado por processos que ocorrem na a vida intrauterina, pelo peso de criança ao nascer e exposição ambiental durante a infância. Acredita-se que o baixo peso ao nascimento seja resultado de má nutrição fetal, resultando em pulmões menores na infância e vida adulta; de modo que o declínio funcional normal com idade, nestes indivíduos, partiria de um valor inicial mais baixo (Barnes, 2000).

### 1.1.3.2 - Fatores Ambientais

#### 1.1.3.2.1 Tabagismo

O principal fator relacionado à DPOC é a exposição à fumaça do cigarro. Um declínio funcional mais acelerado é comum entre fumantes, quando comparados à população em geral: cerca de 9 ml / ano para os homens e 6 ml / ano para as

mulheres, além do declínio funcional normal pela idade (Senior e Shapiro, 1998). Entretanto, somente cerca de 15 a 20% dos tabagistas desenvolvem DPOC clinicamente significativa, o que sugere que fatores genéticos estejam também envolvidos (Pauwels *et al*, 2001).

Fumantes de cachimbo e charutos têm uma menor morbi-mortalidade por DPOC quando comparados a fumantes de cigarros, mas estão muito mais propensos a terem a doença que os não-tabagistas (Holt, 1987; Tager *et al.*, 1988).

A exposição passiva à fumaça do cigarro pode também contribuir para sintomas respiratórios e o desenvolvimento de DPOC, por aumentar a gama total de partículas nocivas inaladas (Buist e Vollmer, 1994; Dayal *et al.*, 1994, Leuenberger *et al*, 1994).

O tabagismo durante a gestação pode ser considerado também um fator de risco por afetar o peso ao nascer e o desenvolvimento pulmonar (Holt, 1987; Tager *et al.*, 1988).

#### 1.1.3.2.2 Exposição Ocupacional

Apesar da exposição à fumaça do cigarro ser um fator de risco bem aceito há décadas, a inalação de outras partículas e gases não está ainda completamente determinada como fator de risco. Esta relação causal é difícil de ser determinada por vários motivos: primeiro o número de trabalhadores tabagistas é grande e este é um importante fator de confusão. Neste caso, em estudo longitudinais, muitos indivíduos desenvolvem DPOC e são excluídos do grupo. Um outro fator de confusão é o fato de serem justamente designados para funções de alto risco pulmonar, os trabalhadores jovens e com melhor função pulmonar (Senior e Shapiro, 1998). A

exposição a algumas partículas e o desenvolvimento de DPOC já está estabelecida em alguns casos como em trabalhadores de minas de ouro na África do Sul (Senior e Shapiro, 1998), em minas de carvão em vários países do mundo (Pauwels *et al*, 2001) e a exposição ocupacional ao cádmio (Barnes, 2000).

É importante ressaltar que mesmo em se documentando a exposição ocupacional como fator de risco, o tabagismo ainda é um fator muito mais importante no desenvolvimento da doença (ATS, 1995).

#### 1.1.3.2.3 Poluição

A poluição do ar vem diminuindo nos países desenvolvidos, mas aumentando, em contrapartida, nas grandes cidades de países subdesenvolvidos. Apesar de ainda não estar bem determinado quais elementos específicos da poluição do ar são nocivos ao pulmão, existem algumas evidências de que partículas encontradas no ar poluído, especialmente dióxido de enxofre, aumentam a carga total de risco inalatório (Barnes, 2000; Pauwels *et al.*, 2001).

A poluição doméstica causada pelo fogão a lenha ou lareiras em ambientes pouco ventilados parece ser importante quando há uma exposição contínua e prolongada (Samet *et al*., 1987; Dennis *et al.*, 1996; Perez-Padilla *et al.*, 1996).

#### 1.1.3.2.4 Infecções

Uma história de infecções respiratórias graves na infância está associada a sintomas respiratórios e queda de função pulmonar na vida adulta. Existem várias explicações para esta associação, entre elas a relação com baixo peso de nascimento e hiper-responsividade brônquica (Tager *et al*, 1988).

A infecção por HIV parece também acelerar o desenvolvimento de enfisema relacionado ao tabagismo (Diaz *et al*, 1995; Strachan *et al*, 1995).

#### 1.1.3.2.5 Nível Sócioeconômico

Existem evidências de que a DPOC é inversamente relacionada ao nível sócioeconômico. O que não está claro é se isto reflete outras condições que são fatores de risco (baixo peso ao nascer, poluição domiciliar, má nutrição, etc) ou se está realmente ligado ao nível sócioeconômico do indivíduo (Pauwels *et al*, 2001).

### 1.1.4 - Fisiopatologia

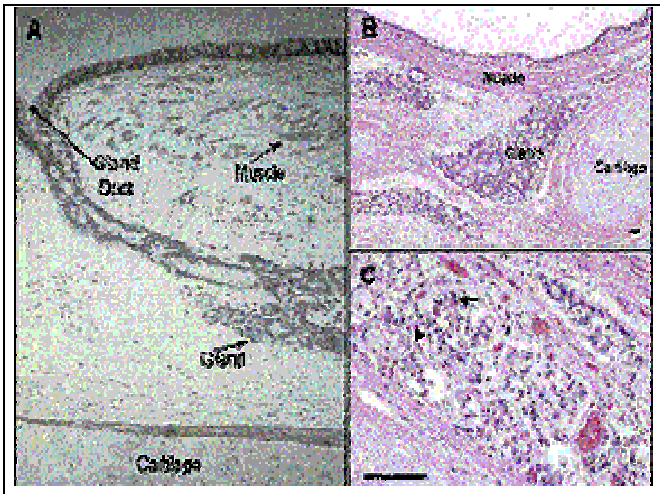
#### 1.1.4.1 - Alterações Estruturais

As alterações patológicas características da DPOC são encontradas nas vias aéreas tanto centrais quanto periféricas, bem como no parênquima e vasculatura pulmonar. Estas várias lesões são causadas pela inflamação crônica pulmonar que é iniciada por partículas nocivas e gases como aqueles encontrados na fumaça do cigarro. Os pulmões têm mecanismos de defesa naturais e uma considerável capacidade de recuperação do dano sofrido. Entretanto, o funcionamento desses mecanismos de defesa pode ser afetado por características genéticas do indivíduo - como a deficiência de $\alpha_1$-antitripsina - ou por fatores ambientais - como poluição atmosférica, infecções - bem como pela natureza crônica da inflamação e história de dano repetitivo (Pride e Burrows, 1995).

##### 1.1.4.1.1 Vias Aéreas Centrais

As vias aéreas centrais são a traquéia, os brônquios e os bronquíolos com mais de 2 – 4 mm de diâmetro interno. Nos pacientes com bronquite crônica, um

exsudato inflamatório, principalmente de linfócitos T $CD8^+$, infiltra o epitélio preenchendo as vias aéreas centrais, e as glândulas e dutos a elas associadas (O'Shaughnessy *et al*., 1997). Esta inflamação crônica é também associada ao aumento do número das células escamosas e das células caliciformes (produtoras de muco), o que provoca: perda e disfunção ciliar, aumento do tamanho das glândulas submucosas, da espessura da camada muscular na parede da via aérea e do tecido conjuntivo, além de degeneração da cartilagem e hipersecreção de muco (Reid, 1960). Estas alterações são responsáveis pelos sintomas de tosse e expectoração crônica (Figura 1.1).



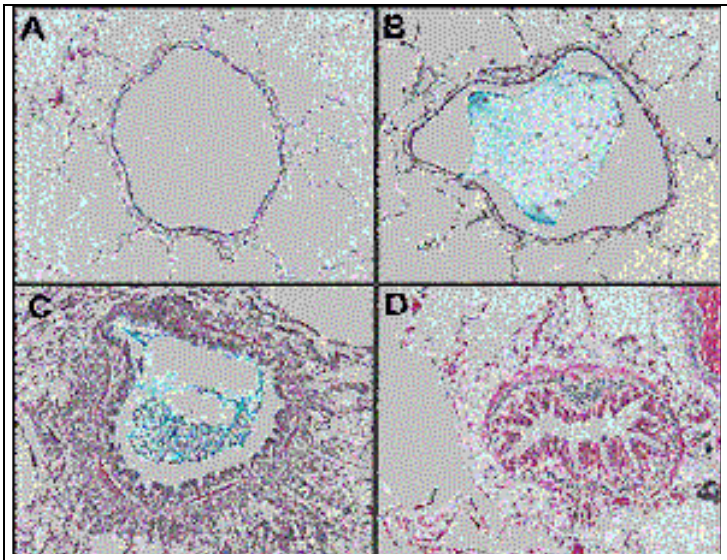

(A) Brônquio central de um indivíduo tabagista, com função pulmonar normal. Há apenas pequena quantidade de músculos e as glândulas epiteliais são pequenas.
(B) Brônquio central de um paciente com DPOC: A musculatura representa uma camada espessa e as glândulas estão aumentadas.
(C) Glândulas de um paciente com DPOC vistas em maior aumento. Há evidência de um processo inflamatório crônico envolvendo polimorfonucleares (cabeça de seta) e mononucleares, incluindo plasmócitos (seta).

**Figura 1.1 - Alterações estruturais das grandes vias aéreas em DPOC. (Fonte: Pauwels *et al*., 2001).**

#### 1.1.4.1.2 Vias Aéreas Periféricas

As vias aéreas periféricas são os brônquios e bronquíolos menores de 2 mm. (Figura 1.2). O declínio inicial na função pulmonar é relacionado às alterações que ocorrem nas vias aéreas periféricas, similares àquelas que ocorrem nas vias aéreas centrais.

Entretanto, a modificação mais importante que ocorre nas vias aéreas periféricas em pacientes com DPOC é a diminuição de seus calibres (Pauwels *et al*., 2001). A inflamação e o dano repetitivo causados pela fumaça do cigarro (Niewoehner *et al*., 1974) e outros fatores de agressão (Pride e Burrows, 1995) levam a repetidos ciclos de lesão e reparo nas paredes das vias aéreas. A lesão é causada tanto pela irritação direta pelas partículas presentes na fumaça do cigarro quanto indiretamente e pela ação dos mediadores inflamatórios. Esta lesão inicia então o processo de reparo, que, embora ainda não completamente conhecido, pode levar a remodelamento tecidual com alterações estruturais e funcionais. O tabagismo pode piorar os mecanismos de reparo pulmonar, o que mais uma vez contribui para a perpetuação da destruição pulmonar (Nakamura *et al.*, 1995). Este processo de remodelamento, como outros processos de reparo tecidual, leva a deposição do colágeno e "cicatrização", o que provoca um estreitamento luminar e obstrução fixa das vias aéreas.




Cortes histológicos de pequenas vias aéreas de pacientes tabagistas:

(A) Via aérea praticamente normal.

(B) *Plug* de exsudato mucoso no lúmen, com mínima evidência de inflamação nas paredes da via aérea.

(C) Presença de exsudato inflamatório nas paredes e no lúmen.

(D) Via aérea com lúmen reduzido, reorganização estrutural da parede, aumento da musculatura lisa e deposição de tecido conjuntivo peribrônquico.

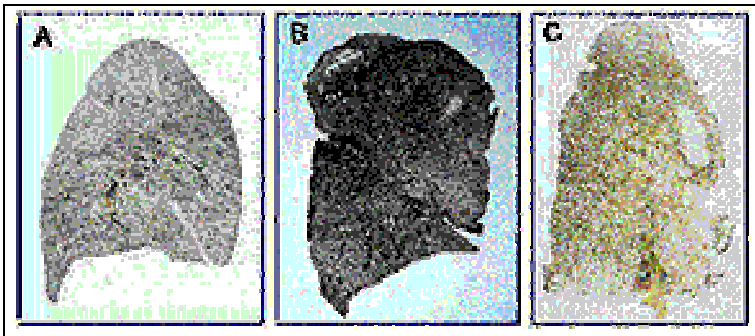
**Figura 1.2 - Modificações das pequenas vias aéreas em pacientes com DPOC (Fonte: Pauwels *et al.*, 2001).**

Este mecanismo de remodelamento e fibrose das vias aéreas periféricas, levando a obstrução fixa e aumento da resistência ao fluxo aéreo, é o principal componente fisiopatológico da DPOC (Hogg et al., 1968), embora haja também o papel da perda da retração elástica do parênquima.

#### 1.1.4.1.3 Parênquima Pulmonar

O parênquima pulmonar compreende a superfície pulmonar responsável pelas trocas gasosas (alvéolos e bronquíolos respiratórios) e os capilares pulmonares (Figura 1.3). A forma mais comum de alteração do parênquima por DPOC é o enfisema centrilobular, o que envolve dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios (Leopold e Goeff, 1957). As lesões iniciais ocorrem mais em lobos superiores, mas podem evoluir com acometimento importante de todo o pulmão e destruição do leito capilar pulmonar.

O enfisema pan-acinar, que se estende através de todo o ácino, acometendo também os dutos e sacos alveolares além dos bronquíolos respiratórios, é a lesão característica do enfisema por deficiência de $\alpha_1$-antitripsina. Tanto no enfisema pelo tabagismo quanto naquele por deficiência de $\alpha_1$-antitripsina, o principal mecanismo de destruição do parênquima pulmonar é uma desregulação no balanço de ação proteases *versus* anti-proteases (Pauwels *et al*., 2001) aliado ao papel exercido pelo estresse oxidativo em conseqüência da inflamação (Repine *et al*, 1997).




Fotogramas de secções pulmonares, representando:
(A) Pulmão normal
(B) Pulmão com enfisema centrilobular leve
(C) Pulmão com enfisema pan-acinar grave

**Figura 1.3 - Comparação entre o pulmão normal e com enfisema. (Fonte: Pauwels *et al.*, 2001).**

#### 1.1.4.1.4 Vasculatura Pulmonar

As alterações da vasculatura pulmonar na DPOC são caracterizadas pelo espessamento da parede vascular que começa muito cedo na história natural da doença, quando a função pulmonar ainda está relativamente preservada e as pressões pulmonares são normais em repouso. A disfunção endotelial tanto por efeito direto do tabaco quanto pelos mediadores inflamatórios, ocorre cedo na DPOC (Wright et al., 1983), e provavelmente dá inicio a todas as outras alterações vasculares estruturais presentes na evolução da doença (Pauwels *et al*., 2001).

O espessamento da íntima é a primeira alteração estrutural (Wright et al., 1983), seguido por um aumento da musculatura lisa vascular e a infiltração da parede vascular por células inflamatórias (Peinado *et al*, 1999). Estas alterações acarretam um aumento na pressão vascular pulmonar inicialmente em exercício, mas mais tarde também em repouso (Pauwels *et al*., 2001).

Na doença avançada, as alterações nas artérias musculares podem estar também relacionadas à destruição enfisematosa do leito capilar pulmonar.

#### 1.1.4.2 - Repercussões Funcionais

As alterações patológicas na DPOC levam a anormalidades fisiológicas correspondentes que usualmente se tornam evidentes primeiro com o exercício e somente mais tarde também em repouso.

As alterações fisiológicas da doença são: hipersecreção de muco, disfunção ciliar, limitação ao fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar, anormalidades de trocas gasosas hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*; e geralmente vão aparecer nesta ordem durante o curso da doença.

##### 1.1.4.2.1 Hipersecreção de Muco e Disfunção Ciliar

A hipersecreção de muco na DPOC é causada pela estimulação das glândulas secretoras de muco, que estão aumentadas de tamanho e das células caliciformes aumentadas em número pelos mediadores inflamatórios. As células do epitélio ciliado sofrem metaplasia escamosa, o que leva a um prejuízo nos mecanismos de depuração mucociliar. Estas alterações são geralmente as primeiras a ocorrer e podem estar presentes por anos antes de surgirem os sintomas ou outras anormalidades (Pauwels *et al*., 2001).

##### 1.1.4.2.2 Limitação ao Fluxo Aéreo e Hiperinsuflação Pulmonar

A limitação ao fluxo expiratório é a alteração funcional mais característica da DPOC (Pauwels *et al*., 2001). Esta limitação é primariamente irreversível, com um pequeno componente reversível. O componente irreversível é causado pelo remodelamento e fibrose das vias aéreas periféricas (Hogg et al., 1968; Mullen et al,

1985). Esta alteração fisiopatológica será traduzida na espirometria por obstrução ao fluxo expiratório e aumento da resistência nas vias aéreas.

A obstrução na DPOC se dá nas vias aéreas periféricas, incluindo brônquios e bronquíolos com menos de 2 mm de diâmetro. No pulmão normal, a resistência das pequenas vias aéreas contribui apenas com uma pequena porcentagem na resistência total, mas nos pacientes com DPOC, a resistência total praticamente duplica e grande parte deste aumento é devido às pequenas vias aéreas (Hogg *et al.*, 1968).

A destruição do parênquima - o enfisema - exerce um papel pouco importante neste componente obstrutivo, mas contribui para a limitação ao fluxo expiratório e aumento da resistência de várias maneiras, tais como destruição alveolar, levando a perda da arquitetura alveolar e diminuição da retração elástica, comprometendo a permeabilidade das vias aéreas (Butler *et al.*, 1960; Mead *et al.*, 1967).

Embora ambos os mecanismos: o secundário ao enfisema, e o intrínseco da via aérea contribuam, o componente intrínseco é ainda o mais importante no aumento da resistência das vias aéreas periféricas na DPOC (Pauwels *et al*., 2001), gerando a obstrução fixa na espirometria.

O pequeno componente obstrutivo que é reversível com tratamento, é conseqüência da contração da musculatura lisa, da inflamação da via aérea e do acúmulo intraluminar de muco e exsudato (Pauwels *et al*., 2001).

A limitação ao fluxo aéreo na DPOC é medida de maneira adequada através de espirometria, que é um exame chave para o diagnóstico e acompanhamento da

evolução da doença. A primeira alteração espirométrica é geralmente a queda na relação $FEV_1$/CVF, seguida pelo decréscimo progressivo do $VEF_1$.

Com a progressão da obstrução, a expiração torna-se limitada durante o volume-corrente. Inicialmente isto ocorre apenas com o exercício, mas mais tarde vai ocorrer também em repouso.

Paralelamente, a CRF aumenta devido à diminuição da retração elástica associada ao fechamento prematuro da via aérea, e a um elemento dinâmico variável refletindo o padrão ventilatório adotado para lidar com os mecanismos de piora da mecânica ventilatória. Ao passo que a limitação ao fluxo se desenvolve, o esvaziamento é lentificado e o intervalo entre as inspirações não permitem uma adequada expiração, levando a hiperinsuflação pulmonar dinâmica. O aumento da CRF pode ainda prejudicar a função e coordenação dos músculos inspiratórios, bem como a contratilidade do diafragma.

#### 1.1.4.2.3 Anormalidade de Trocas Gasosas

Na DPOC avançada, a obstrução das vias aéreas periféricas, a destruição do parênquima e as anormalidades da vasculatura pulmonar reduzem a capacidade pulmonar de trocas gasosas levando à hipoxemia e, mais tarde, à hipercapnia.

Não há uma boa correlação entre função pulmonar medida por espirometria e comprometimento das trocas gasosas, mas raramente ocorre hipoxemia em valores de $VEF_1$ acima de 1 litro ou hipercapnia até que o $VEF_1$ tenha caído a um quarto do previsto (Senior e Shapiro, 1998).

A hipoxemia é inicialmente presente somente em exercício, mas evolui com os anos para manifestação também em repouso.

Em qualquer que seja o estágio da doença, a inadequação da relação ventilação / perfusão (V/Q) é o principal mecanismo pelo qual ocorre a hipoxemia. Nas vias aéreas periféricas, a lesão da parede brônquica é relacionada com alteração na relação ventilação / perfusão. No parênquima, a destruição alveolar e do leito capilar pulmonar comprometem a relação V/Q, a ponto de a gravidade do enfisema ser medido pela capacidade de difusão do CO.

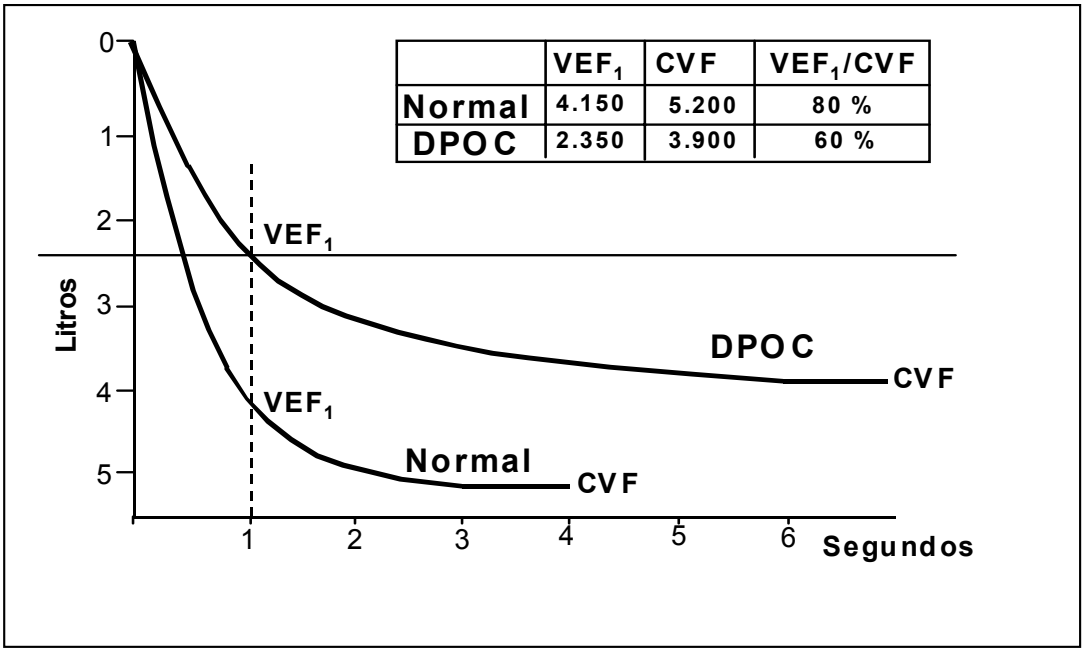
### 1.1.5 - Diagnóstico

#### 1.1.5.1 - Testes de Função Pulmonar

A espirometria tem papel fundamental no diagnóstico da DPOC, e é considerada padrão áureo para o diagnóstico e acompanhamento do paciente (Figura 1.4). O exame é a maneira mais reprodutível, padronizada e objetiva de se aferir a limitação ao fluxo aéreo (Pauwels *et al*, 2001).

De acordo com o GOLD, a doença é confirmada por uma relação $VEF_1/CVF < 70\%$ e um $VEF_1$ pós-broncodilatador < 80%. Questiona-se este limiar de 80% na etapa pós BD, pois se sabe que cerca de 30% dos pacientes com DPOC têm um incremento de 15% ou mais no $VEF_1$ pós-broncodilatador (ATS, 1995).

Em resumo, o paciente com DPOC apresenta baixos fluxos expiratórios, $VEF_1$ e a CVF reduzidos, volumes pulmonares aumentados (às custas de CPT, CRF e VR, com CVL reduzida) e difusão de CO reduzida.




| | $VEF_1$ | CVF | $VEF_1/CVF$ |
|---|---|---|---|
| Normal | 4.150 | 5.200 | 80 % |
| DPOC | 2.350 | 3.900 | 60 % |

**Figura 1.4 – Espirometria normal e no paciente com DPOC. (Fonte: Pauwels *et al.*, 2001).**

### 1.1.5.2 - Gasometria Arterial

A gasometria arterial não é um exame rotineiro, mas deve ser solicitada em pacientes com $VEF_1$ < 40% ou naqueles com suspeita de *cor pulmonale.* O padrão característico é de baixa $PaO_2$ com aumento da $PaCO_2$.

### 1.1.5.3 - Avaliação Radiológica

O radiograma de tórax, apesar de ser raramente diagnóstico em pacientes com DPOC, ajuda a descartar outras doenças tais como neoplasia brônquica.

Características radiológicas de pacientes com DPOC são: presença de bolhas, sinais de hiperinsuflação pulmonar (retificação do diafragma e aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax), hiperluscência dos campos pulmonares e atenuação da periferia vascular (SBPT, 2000).

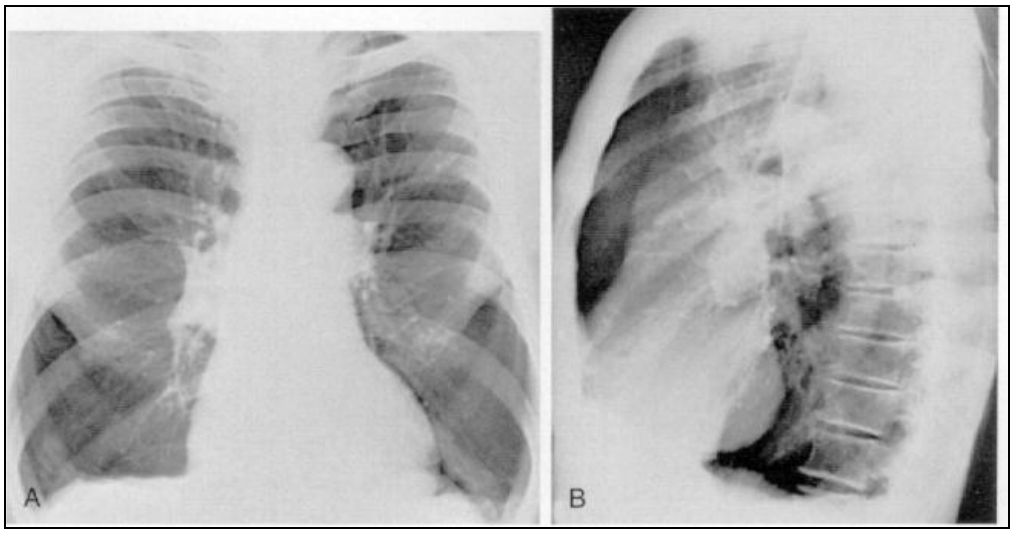



**Figura 1.5 - Radiograma de tórax evidenciando enfisema difuso (A) incidência frontal revela oligoemia, achatamento e posição rebaixada do diafragma (B) incidência em perfil mostra que o contorno superior do diafragma é côncavo, ao invés de convexo e há um aumento do espaço aéreo retroesternal.**

A tomografia computadorizada de alta resolução pode ser útil como complementação da investigação diagnóstica, mas não é realizada rotineiramente.

### 1.1.6 - Tratamento

#### 1.1.6.1 - Tratamento Farmacológico

O único tratamento realmente eficaz para a DPOC, capaz de estacionar a queda progressiva no $VEF_1$ é a interrupção precoce do tabagismo (Pauwels *et al.*, 2001; Croxton *et al*, 2003). Sempre que possível, o paciente deve ser incentivado a abandonar o hábito tabágico e o tratamento farmacológico oferecido.

Apesar de não haver recurso farmacológico capaz de frear o declínio funcional, o tratamento baseia-se na prevenção da progressão da doença, alívio dos sintomas, aumento da tolerância ao exercício e do estado de saúde, prevenção e tratamento das exacerbações e complicações e, conseqüentemente, redução da mortalidade (Pauwels *et al*, 2001).

Os broncodilatadores são o principal recurso farmacológico disponível para o tratamento da DPOC (Pauwels *et al.*, 2001; ATS, 1995). Os mesmos podem ser prescritos para utilização de demanda ou continuada. As classes mais utilizadas são os β-agonistas e os anticolinérgicos. As xantinas são menos utilizadas.

O tratamento com corticóide, tanto inalatório continuado, quanto sistêmico nas exacerbações, é controverso (ATS, 1995; van Grusven, 1999; Barnes, 2000; Burge, 2001). Atualmente o GOLD (Pauwels *et al*., 2001) preconiza o uso de corticóide inalatório para pacientes com $VEF_1$< 50% e exacerbações freqüentes.

#### 1.1.6.2 - Oxigenoterapia

O uso de oxigênio suplementar é recomendado pelo GOLD (Pauwels *et al*., 2001) para todos os pacientes com $PaO_2$ < 55mmHg, ou para aqueles com $PaO_2$ entre 55 e 60mmHg se forem portadores de *cor pulmonale* ou hipertensão arterial pulmonar, apresentarem sinais sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia (hematócrito superior a 55%).

Ensaios clínicos randomizados e com longo tempo de seguimento demonstraram estabilização da hipertensão pulmonar e melhora na sobrevida em pacientes com DPOC, com o uso de $O_2$ em baixos fluxos de 12 a 15 horas por dia (NOTTG, 1980; MRCWP, 1981; Zielinski *et al*, 1998).

#### 1.1.6.3 - Reabilitação Pulmonar

A reabilitação pulmonar vem se sobressaindo nos últimos anos, como importante forma de tratamento, especialmente nos pacientes com doença mais avançada. A ATS (1999) define reabilitação como um programa multiprofissional de

cuidados a pacientes com alteração respiratória crônica que é individualmente delineado e modelado para otimizar o desempenho físico e social e a autonomia do paciente.

São objetivos da reabilitação, de acordo com o I Consenso Brasileiro de DPOC (SBPT, 2000):

a) Redução dos dias de hospitalização;

b) Melhora da qualidade de vida;

c) Redução dos sintomas respiratórios;

d) Melhora dos sintomas psicossociais;

e) Aumento da tolerância e do desempenho no exercício;

f) Aumento do conhecimento sobre sua doença;

g) Retorno ao trabalho, em alguns casos;

h) Aumento da sobrevida (objetivo na realidade da oxigenoterapia, e não da reabilitação propriamente dita).

Os programas de reabilitação geralmente são compostos de orientação nutricional, suporte psicológico, educação sobre a doença, ensino de técnicas de conservação de energia e postura, exercícios respiratórios, oxigenoterapia quando indicado e treinamento muscular de membros superiores e inferiores com cargas progressivas de exercício.

Os programas divergem bastante entre si, mas geralmente são realizados ambulatorialmente por um período de 6 a 9 semanas, com encontros 3 vezes por semana. Em pacientes com dessaturação ao exercício, é utilizada oxigenoterapia concomitante.

#### 1.1.6.4 - Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar

A cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP) é um procedimento cirúrgico no qual parte do pulmão é ressecada com o objetivo de se reduzir a hiperinsuflação, tornando os músculos respiratórios mais eficientes (Pauwels *et al*, 2001)

A CRVP baseia-se nas seguintes alterações fisiológicas (SBPT, 2000):

a) Restauração da mecânica respiratória: Nos pacientes com enfisema grave, os pulmões estão hiperdistendidos e a mecânica ventilatória não é eficiente. O diafragma está completamente rebaixado no início da inspiração e não pode produzir o movimento de pistão. As áreas periféricas, que geralmente são as mais acometidas, comprimem as aéreas centrais, que estão mais preservadas. A CRVP melhora a entrada de ar e a relação ventilação perfusão nestas áreas centrais.

b) Redução do espaço morto e do volume residual: As áreas de pulmão ventiladas e não perfundidas causam retenção de $CO_2$ pelo aumento do espaço morto e hipoxemia pelo aumento do volume residual.

c) Melhora da função cardiovascular: A distensão dos pulmões dificulta o retorno venoso e prejudica o enchimento cardíaco, interferindo com a função hemodinâmica do paciente.

Os candidatos ideais para CRVP são os pacientes com as seguintes características:

a) Doença incapacitante, refratária ao tratamento clínico;

b) Enfisema puro, sem broncopatia importante, heterogêneo, predominante em lobos superiores;

c) Idade inferior a 75 anos;

d) Não tabagista, abstêmio há pelo menos 6 meses;

e) $VEF_1$ entre 20 e 35% do previsto;

f) DCO > 25%

g) $PaCO_2$ < 50-55 mmHg;

h) Ausência de hipertensão arterial pulmonar.

A CRVP tem valor como tratamento paliativo. Dentro de alguns anos, o paciente volta a ter as mesmas alterações funcionais prévias. A cirurgia funciona muitas vezes como uma ponte para o transplante pulmonar.

A cirurgia é um procedimento considerado experimental pelo GOLD (Pauwels *et al*., 2001), que envolve alta morbi-mortalidade, tem um alto custo, e por estas razões não é recomendado para utilização em larga escala, até que se tenham grandes estudos controlados mostrando seu real benefício em substituição ao tratamento convencional.

Recentemente os dados de um grande ensaio clínico, o NETT (*National Emphysema Treatment Trial*, 2003) foram publicados e seus resultados ainda estão sendo avaliados.

#### 1.1.6.5 - Transplante Pulmonar

O transplante deve ser considerado nos pacientes com contra-indicações à CRVP, ou naqueles que já foram a ela submetidos, mas retornaram ao quadro funcional prévio à cirurgia (SBPT, 2000).

O transplante pode ser unilateral, mas em casos de doença supurativa associada, ou em pacientes jovens, indica-se transplante bilateral.

Os candidatos possíveis para transplante em DPOC são os pacientes com as seguintes características:

a) Doença incapacitante, refratária ao tratamento clínico, sem alternativas de tratamento cirúrgico;

b) Idade inferior a 65 anos;

c) Não tabagista, abstêmio há pelo menos 6 meses;

d) $VEF_1$ < 20% do previsto;

e) DCO < 20%;

f) Presença de hipertensão arterial pulmonar;

g) Ausência de co-morbidade significativa;

h) Condições psicossociais que permitam a realização de transplante e imunossupressão posterior.

O transplante de pulmão é ainda uma alternativa terapêutica extrema e que envolve alta morbi-mortalidade. Há uma grande chance de rejeição (bronquiolite obliterante) e de infecções oportunistas, principalmente por citomegalovirus, *Aspergillus fumigatus* e *Candida sp*.

## 1.2 - Pletismografia

### 1.2.1 - Volumes Pulmonares

Os volumes pulmonares podem ser divididos em volumes estáticos e dinâmicos. Os volumes dinâmicos são aqueles decorrentes de medidas em manobras forçadas, expressam fluxos pulmonares e são medidos por espirometria.

Os volumes pulmonares estáticos são compostos por quatro volumes e quatro capacidades (que são a soma de dois ou mais volumes):

a) VAC (volume de ar corrente): volume de ar inspirado e expirado espontaneamente a cada ciclo respiratório;

b) VER (volume expiratório de reserva): volume máximo que pode ser expirado voluntariamente ao final de uma inspiração espontânea;

c) VIR (volume inspiratório de reserva): volume máximo que pode ser inspirado voluntariamente ao final de uma expiração espontânea;

d) VR (volume residual): volume que permanece nos pulmões após uma expiração máxima;

e) CV (capacidade vital): é a soma do VAC + VER + VIR. Pode ser medida como CVF (capacidade vital forçada), CVL (capacidade vital lenta), CVI (capacidade vital inspirada), CVIF (capacidade vital inspiratória forçada) ou CVC (capacidade vital combinada). Todas devem, teoricamente ter o mesmo valor. Entretanto, em pacientes com obstrução, a CVI pode ser maior que a CVL, que por sua vez pode ser maior que a CVF (SBPT, 2002);

f) CI (capacidade inspiratória): VAC + VIR;

g) CRF (capacidade residual funcional): VR + VER;

h) CPT (capacidade pulmonar total): CRF + CI.

Na Figura 1.6, uma representação esquemática dos volumes e capacidades.

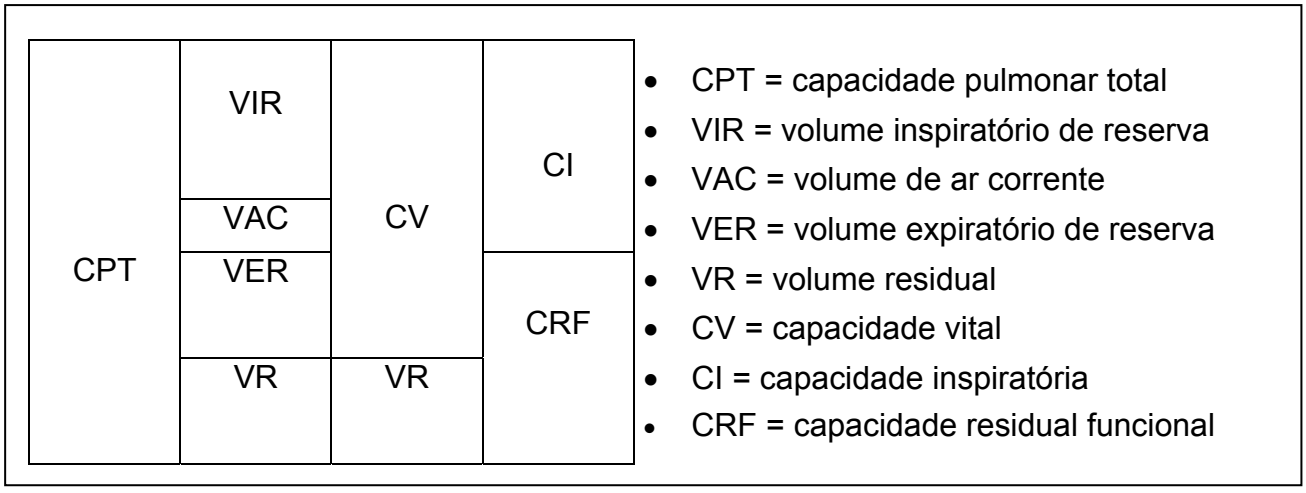



**Figura 1.6 - Correlação entre os volumes e capacidades pulmonares.**

Dentre os volumes pulmonares, aqueles que fazem parte da CV como o VAC, VER e VIR podem ser medidos por espirometria. O VR e as capacidades que o contém, só podem ser obtidos indiretamente através da diluição de gases, por pletismografia ou por métodos radiológicos (tomografia computadorizada).

### 1.2.2 - Resistência e Condutância das Vias Aéreas

Existem três principais medidas de resistência do sistema respiratório:

a) Resistência Pulmonar: é a resistência total das vias aéreas e do tecido pulmonar e é medida com auxílio de balão esofágico;

b) Resistência das Vias Aéreas (RVA): é a resistência ao fluxo entre a boca e aos alvéolos;

c) Resistência Respiratória Total: é a soma da RVA, da parede torácica e do tecido pulmonar, como é medida nas técnicas do obturador e da oscilação forçada.

A resistência das vias aéreas (RVA) é medida em $cmH_2O/L/s$.

A RVA foi medida pela primeira vez por pletismografia por Dubois, em 1956 (Dubois *et al.*, 1956).

A condutância das vias aéreas (GVA) é o inverso da resistência e é medida em $L/s/cmH_2O$. A condutância pode ser definida como o fluxo gerado por unidade de pressão através das vias aéreas.

Denomina-se Resistência Especifica das Vias Aéreas (RVA/VP) à RVA multiplicada pelo volume pulmonar (VP) no qual sua medida foi realizada.

Denomina-se Condutância Especifica das Vias Aéreas (GVA/VP) à GVA dividida pelo volume pulmonar, do mesmo modo que para a RVA.

A RVA varia inversamente com o volume pulmonar em uma relação hiperbólica (Ward *et al*., 1994, SBPT, 2002). Ou seja, em grandes volumes

pulmonares, o diâmetro das vias aéreas aumenta e a resistência cai (Figura 1.7). A GVA por sua vez, tem uma relação linear positiva com o volume pulmonar em que é medida. Por este motivo, prefere-se a utilização da GVA à RVA, pois há linearidade com o volume medido. Entretanto, como a GVA intercepta o eixo de volume no volume residual, prefere-se utilizar a GVA/VP, que é corrigida pelo volume pulmonar, especialmente em doenças obstrutivas (Hughes e Pride, 1999), Figura 1.8.

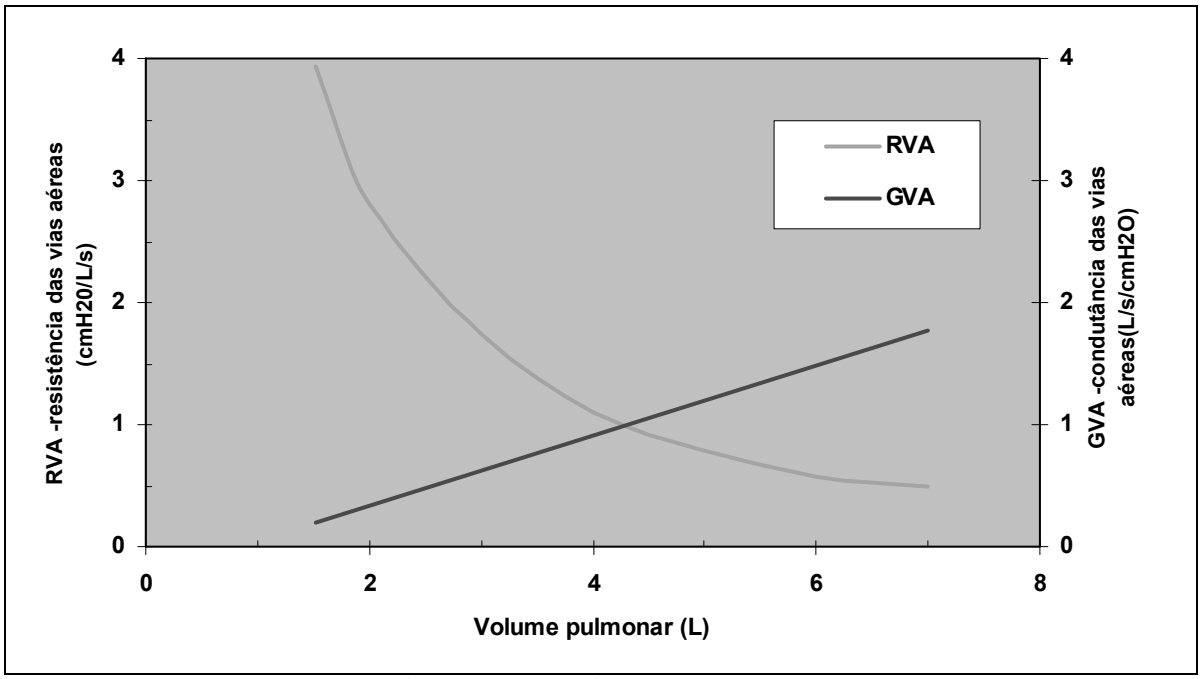



**Figura 1.7 - Variação da resistência e condutância das vias aéreas com o volume pulmonar (Fonte: Diretrizes para testes de função pulmonar, SBPT, 2002).**

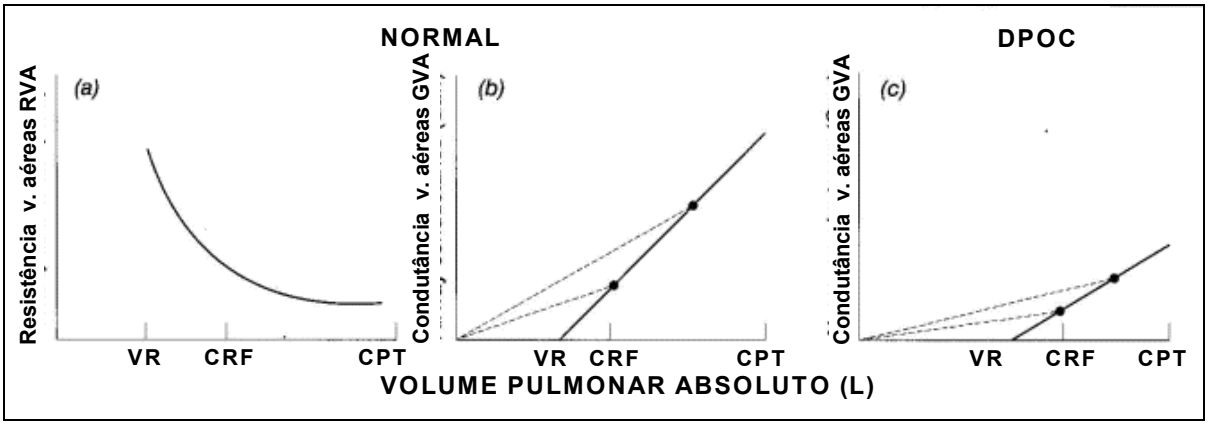



**Figura 1.8 - Correlação entre resistência e condutância e volume. Diferença entre o pulmão normal e o de um paciente com DPOC (Fonte: Hughes e Pride, 1999).**

### 1.2.3 - Pletismografia de Corpo Inteiro

O termo pletismografia significa registro das variações de volume (SBPT, 2002) e consiste na aplicação do principio da lei de Boyle: em condições isotérmicas, o produto do volume pela pressão de um gás é constante (aumentando o volume diminui a pressão e vice-versa).

O método da pletismografia é considerado padrão áureo para a determinação de volumes pulmonares, por ser preciso, reprodutível, capaz medir todo o ar intrapulmonar, inclusive o ar alçaponado ou retido em áreas bolhosas, o que é muito importante em pacientes com DPOC. Além disso, pode-se medir resistência e condutância das vias aéreas com o mesmo método.

O método mais utilizado é a pletismografia de corpo inteiro com volume constante e pressão variável, e foi o método utilizado neste estudo (Figura 1.9).



**Figura 1.9 - Pletismografia de corpo inteiro.**

O pletismógrafo constitui-se de: a) uma caixa com volume conhecido, de cerca de 700 a 1000 litros, que se fecha hermeticamente; b) um manômetro para

medir a pressão na caixa: uma peça bucal composta de c) pneumotacógrafo, d) manômetro para aferição da pressão na boca e e) interruptor do fluxo aéreo controlado eletronicamente; e f) um mostrador osciloscópico computadorizado que registra as variações de pressão na caixa e na boca como linhas de inclinação / deflexão (eixos *x* e *y*).

#### 1.2.3.1 - Determinação da CRF por Pletismografia

O cálculo da CRF por pletismografia é feito como uma estimativa indireta. Na realidade, é medido o volume de gás torácico (VGT), que é todo o volume contido dentro do tórax, e pode incluir pequenos volumes intratorácicos e não pulmonares.

O exame inicia com o paciente sentado respirando tranqüilamente, dentro da caixa do pletismógrafo, com o obturador aberto. Neste momento (Figura 1.10, estágio 1) as pressões do pletismógrafo, da boca e alveolar, são iguais à pressão atmosférica.

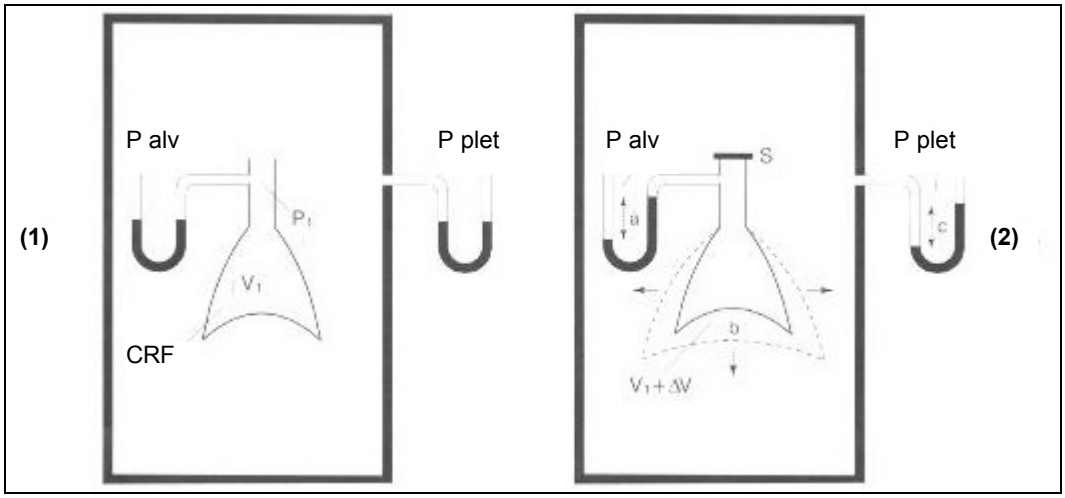



**Figura 1.10 - Princípio para o cálculo da CRF por pletismografia (Fonte: Hughes e Pride, 1999)**

No momento 2, o obturador é fechado e o paciente é orientado arquejar em movimentos suaves. Uma vez que a via aérea esta fechada, não há movimento

gasoso nos pulmões, mas durante a inspiração, a pressão pleural fica mais negativa. (Figura 1.10, estágio 2). De acordo com a Lei de Boyle a redução da pressão de um gás dentro dos pulmões é acompanhada por um pequeno aumento no volume (para que o produto de ambos permaneça constante). Dentro de uma caixa rígida, a rarefação do gás alveolar e o aumento no VGT acabam por causar aumento na pressão do pletismógrafo.

## FORMULAÇÃO MATEMÁTICA DO CÁLCULO DA CRF APLICANDO-SE A LEI DE BOYLE

$$\mathbf{P1.\ V1 = (P1 - \Delta P)\ (V1 + \Delta V)}$$

$$\mathbf{= P1V1 - V1\Delta P + P1\ \Delta V - \Delta P\Delta V}$$

Onde:

**P1** = Pressão no momento 1

**V1** = Volume no momento 1

**ΔP** = Variação de pressão

**ΔV** = Variação de volume

O produto ΔPΔV é inexpressivo, sendo então ignorado.

$$\mathbf{V1\Delta P = P1\Delta V}, \text{ então:}$$

$$\mathbf{V1 = P1\ \frac{\Delta V}{\Delta P}}$$

#### 1.2.3.2 - Determinação da Resistência das Vias Aéreas por Pletismografia

O cálculo da RVA baseia-se na lei de Poiseuille, que relaciona a queda de pressão friccional associada com o fluxo aéreo à área de secção transversal da via aérea, para a viscosidade específica do gás (SBPT, 2002).

Entretanto, de um ponto de vista prático, a resistência das vias aéreas pode ser definida por analogia com a Lei de Ohm: **Resistência = Pressão/Fluxo**. Ou seja, a RVA é a diferença entre a pressão alveolar e atmosférica, dividida pelo fluxo de ar (Ruppel, 1998).

Para a medida da resistência das vias aéreas em pletismógrafo, inicialmente mantém-se o obturador aberto e o paciente arqueja, permitindo o cálculo da relação entre o fluxo (medido pelo pneumotacógrafo) e a pressão no interior do pletismógrafo (medida pelo manômetro acoplado à caixa). Obtém-se assim a razão: **ΔPplet / ΔV**, onde: **ΔPplet =** variação de pressão no interior do pletismógrafo e **ΔV=** variação do fluxo aéreo. (Figura1.8)

Em uma segunda etapa, o obturador é fechado e obtém-se a relação entre a variação de pressão alveolar (= pressão da boca) e a variação de pressão no interior do pletismógrafo, ou seja: **ΔPalv / ΔPplet.** Neste momento, como o obturador está fechado, a pressão da alveolar é igual à pressão da boca (Figura 1.11).

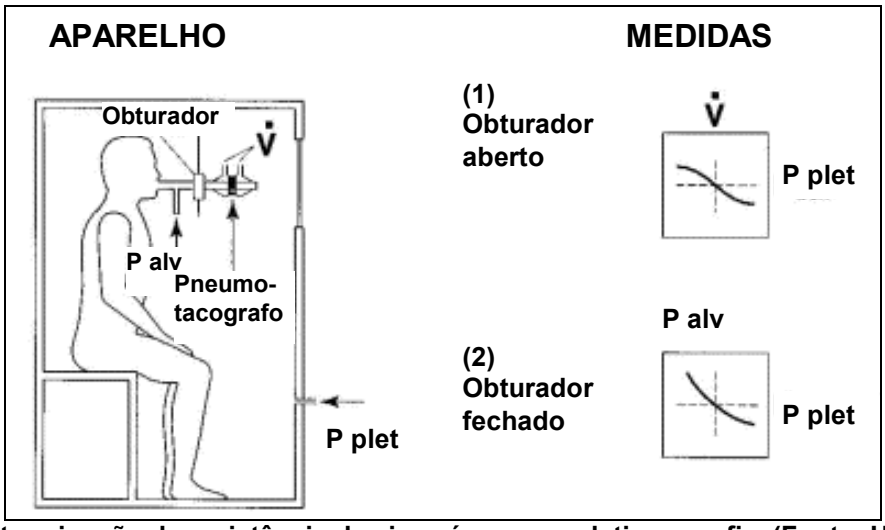



**Figura 1.11 - Determinação da resistência da vias aéreas por pletismografia. (Fonte: Hughes e Pride, 1999).**

A partir destes valores, estabelece-se a fórmula para o cálculo da RVA (Hughes e Pride, 1999):

$$RVA = \frac{\Delta P\ plet}{V} \times \frac{\Delta P\ alv}{\Delta P\ plet} = \frac{\Delta P\ alv}{V}$$

$\Delta$**Pplet** = variação de pressão no pletismógrafo

$\Delta$**Palv** = variação de pressão no alvéolo (= boca)

**V** = fluxo aéreo

## 1.3 - RESPOSTA AO BRONCODILATADOR EM PACIENTES COM DPOC

Muitas anormalidades funcionais ocorrem na DPOC, mas a redução persistente nos fluxos expiratórios forçados é o achado mais típico. Outras alterações são aumento do volume residual (VR) e da relação volume residual / capacidade pulmonar total (CPT), ventilação desuniforme e alteração da relação ventilação / perfusão (Senior e Shapiro, 1998)

A redução do $VEF_1$ e da relação $VEF_1$/CVF é característica da doença, entretanto os fluxos inspiratórios estão geralmente preservados. Esta discrepância entre fluxos ins e expiratórios mostra que a redução nos fluxos expiratórios forçados não é somente devida ao estreitamento da via aérea, mas há também um componente dinâmico pela instabilidade da via aérea durante a expiração forçada.

O fluxo aéreo durante a expiração forçada é o resultado do balanço entre duas forças: a retração elástica dos pulmões promovendo fluxo e a resistência da via aérea limitando este fluxo.

Em um pulmão normal (e também no pulmão afetado por DPOC) o fluxo expiratório máximo vai diminuindo na medida em que os pulmões vão se esvaziando, pois há uma diminuição da retração elástica enquanto a resistência aérea aumenta (pela diminuição da área de secção transversal das vias aéreas). Este decréscimo no fluxo, coincidente com o decréscimo do volume pulmonar é facilmente percebido na alça expiratória da curva fluxo-volume.

Um aumento no VR e na relação VR/CPT são característicos da DPOC. Freqüentemente, a CPT também está aumentada. A hiperinsuflação do tórax durante o volume corrente favorece a preservação do máximo fluxo expiratório, pois na medida em que o volume aumenta, a retração elástica se acentua e a via aérea aumenta de calibre, diminuindo sua resistência intrínseca. Ou seja, por um lado, a hiperinsuflação ajuda a compensar os baixos fluxos expiratórios; por outro lado quando o volume de gás torácico expande, há uma menor eficiência do fole torácico e um conseqüente aumento do trabalho ventilatório, gerando ou aumentando a dispnéia (Senior e Shapiro, 1998).

A hiperinsuflação leva também a uma retificação do diafragma e isto gera uma série de efeitos adversos à mecânica ventilatória. Em primeiro lugar, há a perda da zona de aposição entre diafragma e parede abdominal e a pressão positiva durante a inspiração não é efetivamente aplicada contra a parede torácica, dificultando o movimento da caixa torácica e piorando a inspiração. Em segundo lugar, como as fibras do diafragma retificado são mais curtas, são menos capazes de gerar as pressões inspiratórias. E, finalmente, em terceiro lugar, o diafragma retificado precisa gerar uma tensão maior para desenvolver a pressão transpulmonar necessária para gerar o volume corrente (Senior e Shapiro, 1998).

Durante muitos anos se procurou nortear o tratamento da DPOC estudando-se apenas os fluxos expiratórios e sua variação com a inalação de broncodilatadores, sendo o $VEF_1$ o parâmetro mais utilizado (Light *et al*, 1977). A literatura relata variação significativa no $VEF_1$ após o uso de broncodilatadores em cerca de 30% dos pacientes com DPOC (ATS, 1995; Barnes, 2002).

O $VEF_1$ foi classicamente o parâmetro mais utilizado por ter boa reprodutibilidade e ser de fácil obtenção, além de poder ser realizado com equipamentos de baixo custo.

Entretanto, o uso de $VEF_1$ tem alguns inconvenientes como ser esforço-dependente e poder induzir colapsabilidade da via aérea pelo alto fluxo expiratório (Pellegrino *et al*, 1998; Gimeno *et al*, 1993).

O fluxo medido a partir de uma curva fluxo-volume máxima, aumenta menos após BD que aquele obtido por manobra inciada em volumes pulmonares submáximos (Shim, 1989; Gimeno *et al*, 1993; Pellegrino *et al*, 1998). Um dos motivos pelos quais isto acontece é porque a inspiração máxima reduz temporariamente o tônus broncomotor de repouso e a retração elástica pulmonar e da caixa torácica, especialmente se há pausa pós-inspiratória elevada, levando a uma redistribuição do ar para unidades mais lentas, o que influencia o inicio da manobra expiratória forçada (Rodrigues e Pereira, 2001).

Outro motivo é que em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo, o maior volume pulmonar coloca os músculos expiratórios em vantagem, gerando pressões elevadas com compressão do gás intra-pulmonar e distorção da verdadeira relação entre fluxos máximos e volumes (Krowka *et al*, 1987).

Além disto, durante a expiração forçada, a taxa de fluxo atinge um valor máximo, dependente do volume pulmonar, à medida que a pressão pleural é aumentada. Em tubos com paredes elásticas, o fluxo é limitado quando “ponto de estrangulamento” é atingido. Este seria o ponto em que a velocidade do fluxo é igual

à velocidade de propagação da onde de pressão em algum ponto dentro dos tubos (Rodrigues e Pereira, 2001).

Apesar de os grandes estudos mostrarem pouca ou nenhuma resposta ao broncodilatador no $VEF_1$ em DPOC, os broncodilatadores sempre foram o principal recurso terapêutico nesta enfermidade (ATS, 1995; Pauwels *et al.*, 2001), e são largamente prescritos. Além disto, os pacientes relatam melhora da dispnéia após o uso de broncodilatadores, mesmo tendo espirometrias inalteradas após o seu uso (Rodrigues e Pereira, 2001).

Com o avanço da medicina nos últimos anos e com o advento da "medicina baseada em evidências" começou a haver um grande questionamento de tal conduta não sustentada pelos testes espirométricos, que vinham tanto dos médicos quanto dos próprios pacientes, cada vez mais informados e conhecedores da própria doença.

Como referido por Celli (2000) “nós definimos DPOC como sendo uma doença obstrutiva sem resposta ao broncodilatador, para diferenciá-la de asma e, paradoxalmente, usamos a variação no $VEF_1$ para avaliar a resposta ao tratamento”. O autor questiona, inclusive, a validade de grandes estudos bem desenhados para avaliar resposta a corticóides inalatórios, por exemplo, que medem o $VEF_1$ como principal desfecho.

Os principais estudos com grande número de pacientes com DPOC, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, que excluíram pacientes com resposta a broncodilatadores no $VEF_1$, avaliaram como principal desfecho a queda anual do $VEF_1$ e chegaram à conclusão de que os corticóides não freiam o declínio

funcional. No Copenhagen City Lung Study (Vestbo *et al*, 1999) os autores testaram 290 pacientes com budesonida *versus* placebo por 3 anos e chegaram à conclusão de que não houve benefício clínico com o uso da droga. No estudo conhecido por EUROSCOP (Pauwels *et al*, 1999) os autores testaram 912 pacientes com budesonida *versus* placebo por 3 anos e chegaram à conclusão de que apesar de haver um pequeno incremento no $VEF_1$ no inicio do tratamento, não houve benefício a longo prazo. No estudo conhecido como ISOLDE (Burge *et al,* 2000) os autores testaram 751 pacientes com fluticasona *versus* placebo também por 3 anos, com o objetivo de avaliar, além do comportamento do $VEF_1$, outras variáveis clínicas. Concluiu-se que, apesar de não haver modificação na taxa de declínio anual do $VEF_1$, os pacientes tratados com a droga tiveram redução no número de exacerbações e na taxa de declínio do estado de saúde, medida por questionário de qualidade de vida.

A partir do resultado encontrado no ISOLDE, questiona-se se os ensaios clínicos não estariam sendo mal desenhados. Talvez devessem avaliar como desfecho parâmetros como tolerância ao exercício, e outras variáveis espirométricas que predizem melhor a resposta clínica, como o alivio da dispnéia e a melhora na qualidade de vida.

Buscando a resposta a este questionamento, alguns estudos mais recentes concentraram-se em avaliar a resposta ao broncodilatador em outros parâmetros como qualidade de vida, grau de dispnéia (Belman *et al*, 1996), tolerância ao exercício (Berger e Smith, 1988 (A); Evaldt *et al*, 1992; Hay *et al*, 1992) e em parâmetros funcionais que refletem melhora na hiperinsuflação pulmonar (Yan *et al*., 1997; O'Donnell *et al*, 1998), ou seja, propiciando a desinsuflação pulmonar.

Desde a década de 70 já é citado que incrementos no $VEF_1$ após broncodilatador não refletem melhora na tolerância ao exercício nem predizem resposta clinica em pacientes com DPOC, (McGavin *et al*, 1978; Guyatt *et al*, 1988; Hay *et al*, 1992; Evald *et al*, 1992) e que os pacientes devem ser avaliados também por outros métodos.

Com o objetivo de correlacionar outros parâmetros espirométricos que não o $VEF_1$, com tolerância ao exercício, Connellan e Gough (1982) testaram 10 pacientes com DPOC com espirometria e teste de caminhada de 12 minutos em esteira. Verificaram melhora significativa na dispnéia e na tolerância ao exercício e concluíram que modificações na CVL, mais que no $VEF_1$, predizem reposta no teste de caminhada.

O'Donnell *et al.*(1998, 1999) estudaram a resposta a brometo de ipratrópio em 29 pacientes com DPOC e apontaram a CI como sendo preditiva de resposta ao exercício, e recomendaram seu uso junto ao $VEF_1$ na avaliação de resposta terapêutica em DPOC.

Rodrigues e Pereira (2001), estudaram prospectivamente 50 pacientes (42 homens) com asma e/ou DPOC antes e após o uso de 400µg de salbutamol por MDI com espaçador. Foi realizada espirometria, medida da VVM e teste de caminhada dos 6 minutos. Foram considerados respondedores aqueles que aumentaram mais de 30m na distância percorrida no teste de caminhada ou tiveram uma redução de 2 ou mais pontos na dispnéia pela escala de Borg. Após o broncodilatador, houve redução maior da dispnéia no grupo respondedor. Entretanto, $VEF_1$, fluxos expiratórios e inspiratórios máximos, VVM e saturação de $O_2$, não diferiram entre os grupos. A melhor separação foi dada por mudanças na CI, seguida de mudanças na

CVL. Após terem sido estabelecidos intervalos de confiança de 95% da média, foram testados sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo com diversos pontos de corte e chegou-se ao resultado de que um incremento de 15% em relação ao valor inicial na CI e CVL separa os pacientes com 76% de acurácia. O estudo concluiu que melhoras no $VEF_1$, CVF e VVM não predizem melhor tolerância ao exercício após BD, o que pode ser verificado com incrementos da CI e CVL.

Em suma, na maioria dos estudos que avaliaram tolerância ao exercício em DPOC os autores concluiram que modificações na CI são preditivas de resposta ao exercício e alívio da dispnéia (Yan *et al.*, 1997; O'Donnell *et al.,* 1998 e 1999; Rodrigues e Pereira, 2001).

Independentemente de se avaliar resposta ao exercício e melhora da dispnéia, há anos já são encontrados estudos na literatura desenhados para avaliar outros parâmetros funcionais que não o $VEF_1$ e seu comportamento após broncodilatador em pacientes com DPOC, especialmente aqueles derivados da capacidade vital lenta, volumes estáticos, resistência e condutância das vias aéreas.

Os estudos de Ramsdell e Tisi (1979), Gimeno *et al.*(1993), Van Noord *et al.*(1994), Reddy *et al.*(1996), Pellegrino *et al.*(1998), Cerveri *et al.*(2000), O'Donnell *et al.*(2001) e Newton *et al.*(2002) encontraram resposta em outros parâmetros que não o $VEF_1$, quando estudaram pacientes com obstrução ao fluxo aéreo. Já os estudos de Anthonisen e Wright (1986) e Berger e Smith (1988-B), também desenhados com o objetivo de avaliar outros parâmetros de resposta, não chegaram a conclusões positivas.

Mas por que há tanto interesse em se testar resposta ao broncodilatador? A limitação funcional em pacientes com DPOC, medida classicamente pelo VEF1 correlaciona-se bem com a limitação ao exercício, capacidade de atividades do dia-a-dia, grau de dispnéia e qualidade de vida. Ou seja, a espirometria, especialmente o $VEF_{1,}$ é um bom marcador para o estadiamento da doença (Celli, 2000; Pauwels *et al.*, 2001). Parece lógico que, se houver melhora espirométrica após BD, haja melhora clínica. A literatura recente tem mostrado que esta correlação não é verdadeira para o $VEF_1$, mas parece ser para outros parâmetros espirométricos. Além disto, alguns autores sugerem que pacientes com resposta ao broncodilatador teriam uma melhor resposta ao tratamento a longo prazo com corticóides inatórios e broncodilatadores de longa duração e, portanto, teriam um melhor prognóstico. (Barnes, 2002; Berger e Smith, 1988(B); Hansen *et al*, 1999)

Com base nesses pressupostos e na necessidade de se avaliar o papel da pletismografia de corpo inteiro na avaliação da resposta ao broncodilatador, foi proposto este estudo.

# 2 - OBJETIVOS

# 2 - O B J E T I V O S

## 2.1 - Objetivo Principal:

Estudar a resposta ao broncodilatador em pacientes com DPOC.

## 2.2 - Objetivos Secundários:

- Estudar o grupo de pacientes com resposta ao broncodilatador somente no $VEF_1$;
- Estudar a resposta ao broncodilatador no grupo sem resposta no $VEF_1$, em outros parâmetros funcionais (CVF, CVL, CI, VR, RVA e GVA/VP);
- Comparar os dois grupos avaliando dados espirométricos, características demográficas e clínicas.

# 3 - MATERIAL E MÉTODO

# 3 - MATERIAL E MÉTODO

## 3.1 - Seleção de Pacientes:

Foi realizado um estudo prospectivo de pacientes com diagnóstico de DPOC, confirmado por critérios clínico-radiológicos e funcionais (anamnese, exame físico, estudo radiológico simples de tórax e espirometria simples), encaminhados de uma clinica pneumológica da Grande Porto Alegre. Os pacientes foram atendidos por um pneumologista com formação em atendimento de pacientes com DPOC, sendo estes referenciados para o Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Dentre estes pacientes, foram selecionados os que preenchiam os critérios de inclusão:

a) Idade maior de 40 anos e tabagista por mais de 20 anos;

b) Um ou mais sintomas de DPOC: tosse e expectoração crônica, dispnéia e sibilância;

c) $VEF_1 < 80\%$ ou $VEF_1/CVF < 70$;

d) Radiograma de tórax normal ou com alterações compatíveis com DPOC.

Foram excluídos pacientes que apresentassem outra doença pulmonar significativa associada (diagnosticada por dados clínicos, espirométricos ou radiológicos), particularmente asma; e aqueles com incapacidade para realizar pletismografia.

Foram também excluídos pacientes com deficiência de $\alpha_1$-antitripsina (foi realizada dosagem sérica da enzima em pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos).

## 3.2 - Obtenção de Dados Clínicos

Os pacientes preencheram um questionário respondendo os seguintes itens:

- Nome;
- Idade;
- Sexo;
- Raça;
- Tabagismo: atual ou prévio; idade de início e término do tabagismo; número de cigarros/dia;
- Presença de sintomas: dispnéia, ainda que aos esforços, sibilância, tosse e expectoração crônica;
- Presença de história atual ou pregressa de asma ou outra doença pulmonar.

## 3.3 - Realização do Exame

Durante o período de janeiro a dezembro de 2002, 65 pacientes consecutivos preencheram os critérios e concordaram em ser incluídos no estudo. Estes foram, então, submetidos a pletismografia em pletismógrafo de corpo inteiro, marca Sensor

Medics, modelo Autobox Vmax 22, no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho.

O exame foi realizado por médico pneumologista com treinamento na técnica. O equipamento era calibrado antes de cada exame, sendo as condições de temperatura e pressão estáveis. A tabela de previstos utilizada para os valores espirométricos foi a de Morris (1971), para volumes, a de Goldman e Becklake (1959) e para a difusão, a tabela de Burrows *et al*. (1961).

O teste consistia na realização de espirometria simples com curva fluxo-volume, medida de volumes pulmonares pela técnica da pletismografia e teste de difusão pela técnica da diluição de monóxido de carbono (CO). Ao final da primeira etapa, todos os pacientes recebiam 400µg de fenoterol em nebulímetro dosificado com aerocâmara. Após 15 minutos as medidas eram repetidas.

Os pacientes tiveram seu peso e altura verificados, sem os sapatos, no dia do exame. Foi orientada a suspensão de broncodilatadores de ação prolongada 12 horas antes do exame; e de ação curta 4 horas antes. Foi também contra indicado o tabagismo e a ingestão de cafeína 4 - 6 horas antes do exame.

## 3.4 - Critérios de Resposta ao Broncodilatador:

Foram utilizados como critérios de resposta ao broncodilatador:

a) $VEF_1$: incremento de 200ml e 7% do previsto;

b) CVF: incremento de 350ml, em valores absolutos;

c) CVL: incremento de 15% do valor inicial;

d) CI: incremento de 15% do valor inicial;

e) RVA: redução de 35% do valor inicial;

f) GVA/VP: incremento de 50% do valor inicial, de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da SBPT (SBPT, 2002), assim como para os demais parâmetros supracitados;

g) VR: redução de 20% do previsto de acordo com Newton *et al.*(2002).

Para a CVF considerou-se a resposta absoluta em ml (valor pós-BD menos valor pré-BD).

Para o cálculo da resposta percentual em relação ao previsto ($VEF_1$ e VR), utilizou-se a seguinte fórmula (Weir e Burge, 1991):

$$\frac{VEF_1 \text{ POS-BD} - VEF_1 \text{ PRE-BD}}{VEF_1 \text{ PREVISTO}} \times 100$$

Para cálculo da resposta percentual em relação ao valor inicial (demais parâmetros), utilizou-se a seguinte fórmula (Weir e Burge, 1991):

$$\frac{\text{PARÂMETRO POS-BD} - \text{PARÂMETRO PRE-BD}}{\text{PARÂMETRO PRE-BD}} \times 100$$

## 3.5 - Critérios de Reprodutibilidade e Aceitação:

### 3.5.1 - Manobra da CVF (SBPT, 2002):

a) Inspiração profunda prévia. Esforço expiratório máximo, especialmente o esforço inicial. Ausência de tosse ou fechamento da glote no primeiro segundo. Ausência de escape ou obstrução da peça bucal;

b) Volume retro-extrapolado inferior a 150ml ou 5% da CVF;

c) Traçados mostrando mais de 6 segundos de expiração ou *plateau* evidente;

d) Três curvas aceitáveis, variação inferior a 150ml entre os dois maiores valores de $VEF_1$ e CVF.

### 3.5.2 - Manobra da CVL (Ruppel, 1998):

a) Volume expiratório final variando em até 100ml entre três manobras;

b) *Plateau* de volume observado na inspiração e expiração máxima;

c) Pelo menos duas manobras aceitáveis, com variação inferior a 200ml;

d) Diferença inferior a 200ml quando comparada à CVF.

### 3.5.3 - CRF (VGT), RVA e GVA/VP (Ruppel, 1998):

a) Equilíbrio térmico atingido previamente;

b) Alças pressão-fluxo fechadas, estando a pressão e o fluxo dentro da variação calibrada para os respectivos transdutores;

c) Freqüência das manobras de arquejamento (*panting*) preferencialmente em torno de 1Hz;

d) RVA e GVA/VP calculadas para cada manobra, individualmente;

e) De três a cinco manobras aceitáveis, com variação não superior a 10% entre as mesmas.

### 3.5.4 - Difusão de CO:

a) Traçado inspiratório rápido e suave;

b) Volume lavado de espaço morto entre 0,75 e 1,00L;

c) Volume da amostra alveolar entre 0,5 e 1,00L;

d) Volume inspiratório de pelo menos 90% da melhor CV prévia;

e) Tempo de sustentação da respiração entre 9 e 11 segundos;

f) Mínimo de duas manobras aceitáveis (diferença entre as mesmas inferior a 10% ou 3ml CO/min/mmHg), e sua média relatada.

## 3.6 - Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS (*Statistic Package for Social Science*) 11.0 e os seguintes métodos utilizados:

a) Resposta em cada um dos parâmetros testados, individualmente, por análise da freqüência de pacientes que atingiram os critérios de resposta, previamente definidos;

b) Presença de resposta no $VEF_1$ *versus* presença de resposta na CVF, CVL, CI, VR, RVA e GVA/VP, através de Teste Qui Quadrado de Pearson;

c) Correlação entre resposta no $VEF_1$ e sexo, dispnéia, sibilância e expectoração crônica, através de Teste Qui Quadrado de Pearson;

d) Correlação entre resposta no $VEF_1$ e idade e maços/ano, através de Teste *t* de Student para amostras independentes;

e) Correlação entre médias antes e após broncodilatador através de Teste *t* de Student para equalidade das médias;

f) Comparação de médias encontradas neste estudo e em outros estudos prévios através de análise de variâncias por Teste ANOVA.

Os valores de *p* foram considerados significativos para $\alpha \leq 0,05$.

# 4 - RESULTADOS

# 4 - RESULTADOS

A amostra inicial totalizou 65 pacientes que foram submetidos a pletismografia, entretanto um paciente foi excluído do estudo por apresentar pletismografia normal, sendo a amostra estudada de 64 pacientes.

Do total de pacientes estudados, 5 não completaram todas as medidas propostas por dificuldades de realizar a técnica pletismográfica adequadamente. Em 3 casos não foi medida a DCO, em 2 casos a CVL, RVA e GVA/VP e em 4 casos a CI e VR.

Na amostra estudada, 35 eram mulheres (55%) e 62 pacientes eram brancos (96,8%), Tabela 4.1. A média de idade foi de 60,5±11,6 anos, Figura 4.1.

**Tabela 4.1 – Características clínicas de 64 pacientes com DPOC.**

| | |
|---|---|
| IDADE [1] | 60,5±11,6 |
| SEXO FEMININO | 55% |
| COR BRANCA | 97% |
| TABAGISMO | |
| ATUAL[2] | 40,6% |
| IDADE DE INICIO[1] | 15,6±4,5 |
| MAÇOS/ANO[1] | 56,6±36,8 |
| DISPNÉIA[2] | 95,3%, |
| SIBILÂNCIA[2] | 76,6% |
| TOSSE E EXPECTORAÇÃO CRÔNICA[2] | 20,3% |

[1] Valores expressos em média±desvio padrão / [2] Valores expressos em percentual de pacientes.

A média de cigarros/dia foi de 29±18,3 e a de maços/ano, de 56,6±36,8 (Figura 4.2).O início do tabagismo se deu por volta dos 15,6±4,5 anos, sendo o

tempo de tabagismo de 40,1±10,4 anos. Eram tabagistas atuais, 40,6% dos pacientes.

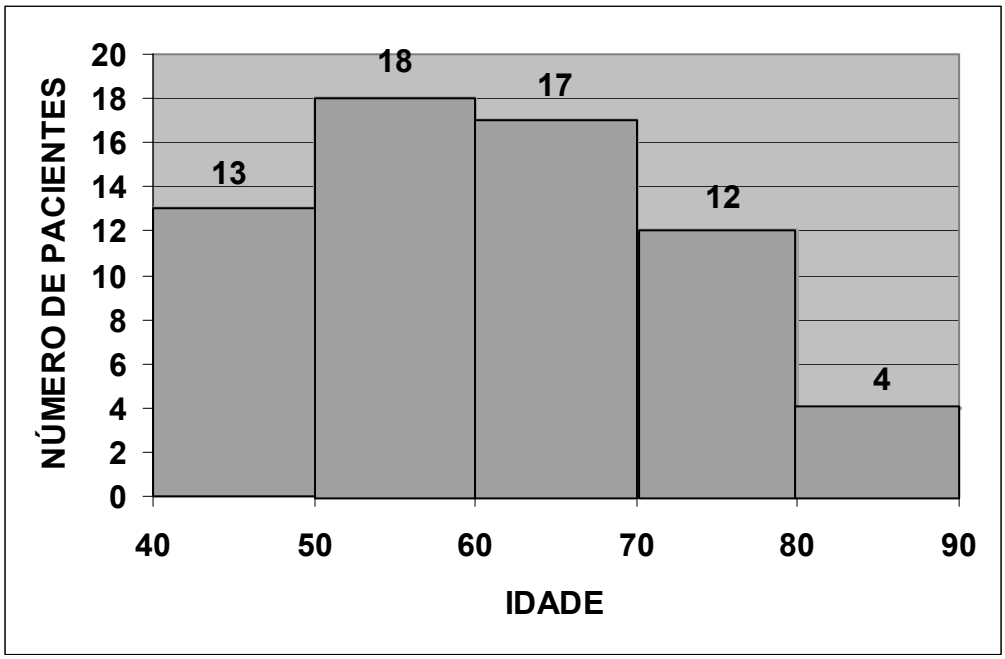



**Figura 4.1 - Distribuição da idade em 64 pacientes com DPOC.**

A freqüência dos principais sintomas foi: dispnéia, ainda que somente aos esforços em 61 pacientes (95,3%), sibilância em 49 pacientes (76,6%), e tosse e expectoração crônica em 13 pacientes (20,3%).

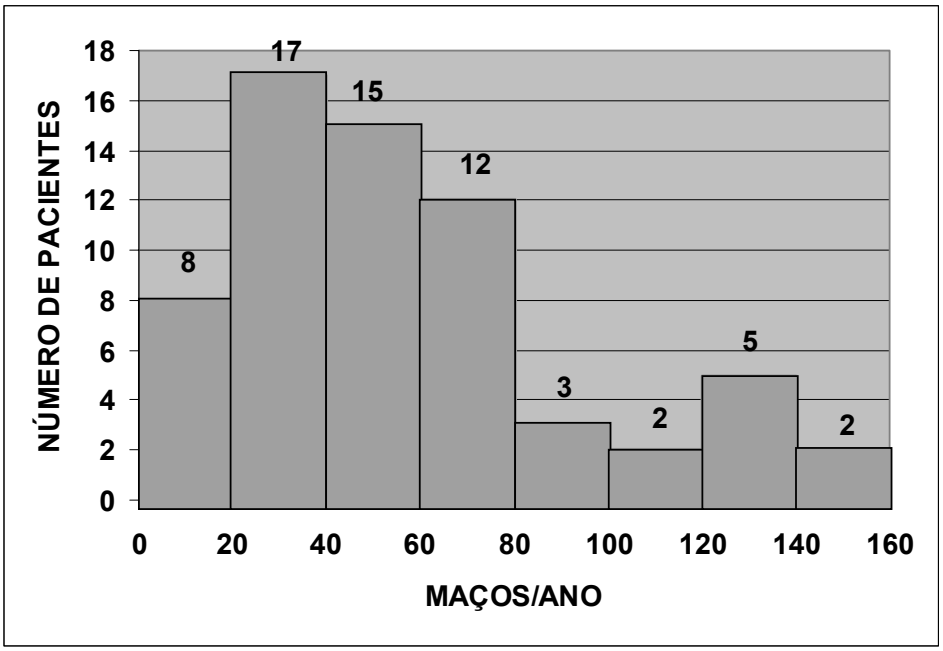



**Figura 4.2 - Distribuição da quantidade de maços/ano em 64 pacientes com DPOC.**

O $VEF_1$ pré BD variou de 0,52 a 2,74 litros com média de 1,22±0,51L. Quando analisado do ponto de vista percentual, o $VEF_1$ variou de 17 a 87%, com média de 50,3±16,5% Figura 4.3.

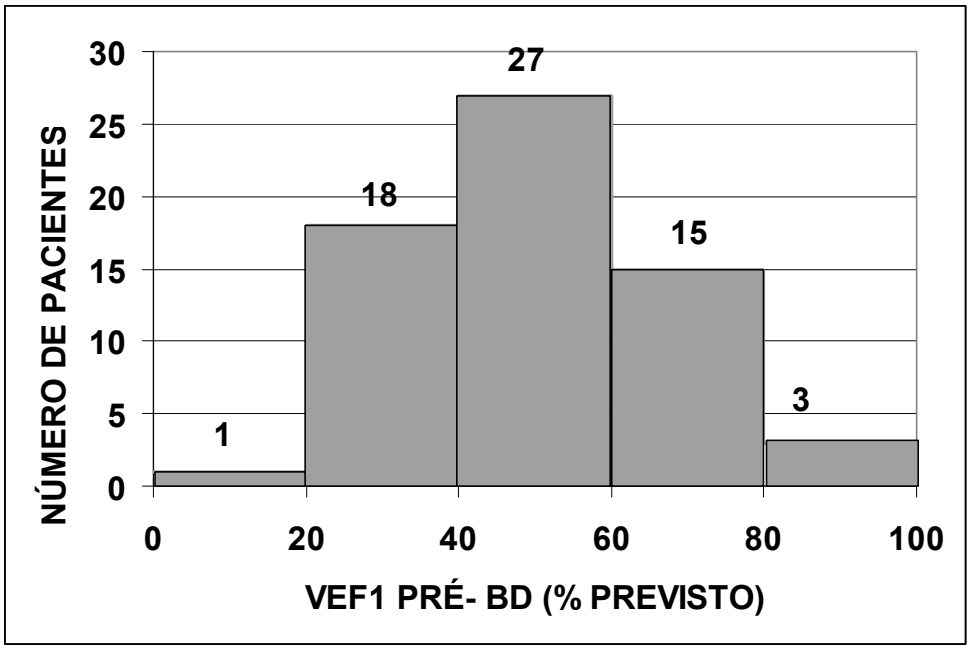



**Figura 4.3 - Distribuição do $VEF_1$ pré-BD (em percentual do previsto) em 64 pacientes com DPOC.**

As médias iniciais dos demais parâmetros, em valores absolutos, estão detalhadas na Tabela 4.2 e foram todas significativamente diferentes das médias pós-broncodilatador.

A média da difusão de CO foi de 74,2±28,9%, e a do volume residual, 196,5±73,5% antes da administração do broncodilatador.

**Tabela 4.2 - Comparação entre as médias dos valores absolutos antes e após broncodilatador nos diferentes parâmetros, em 64 pacientes com DPOC.**

| PARÂMETRO | PRÉ-BD | | PÓS-BD | | DIFERENÇA | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MEDIA(L) | DP | MEDIA(L) | DP | MEDIA(L) | DP | |
| $VEF_1$ | 1,23 | 0,51 | 1,39 | 0,51 | 0,16 | 0,13 | < 0,001* |
| CVF | 2,40 | 0,80 | 2,76 | 0,88 | 0,36 | 0,34 | < 0,001* |
| CVL | 2,67 | 0,79 | 2,95 | 0,90 | 0,28 | 0,48 | < 0,001* |
| CI | 1,85 | 0,63 | 2,02 | 0,64 | 0,17 | 0,37 | < 0,001* |
| VR | 3,59 | 1,26 | 3,12 | 1,13 | -0,47 | 0,57 | < 0,001* |
| RVA | 5,39 | 2,76 | 4,18 | 2,98 | -1,21 | 1,93 | < 0,001* |
| GVA/VP | 0,05 | 0,04 | 0,08 | 0,05 | 0,03 | 0,04 | < 0,001* |

* Estatisticamente significativo

Houve resposta significativa no $VEF_1$ em 31,3% dos pacientes.

Quando analisados todos os parâmetros em conjunto, a maior freqüência de resposta obtida foi na CVF (50,0%), seguida por VR (46,9%), GVA/VP (46,8%), CVL (37,1%), CI (34,4%), $VEF_1$ (31,3%) e RVA (30,6%), conforme representado na Figura 4.4.

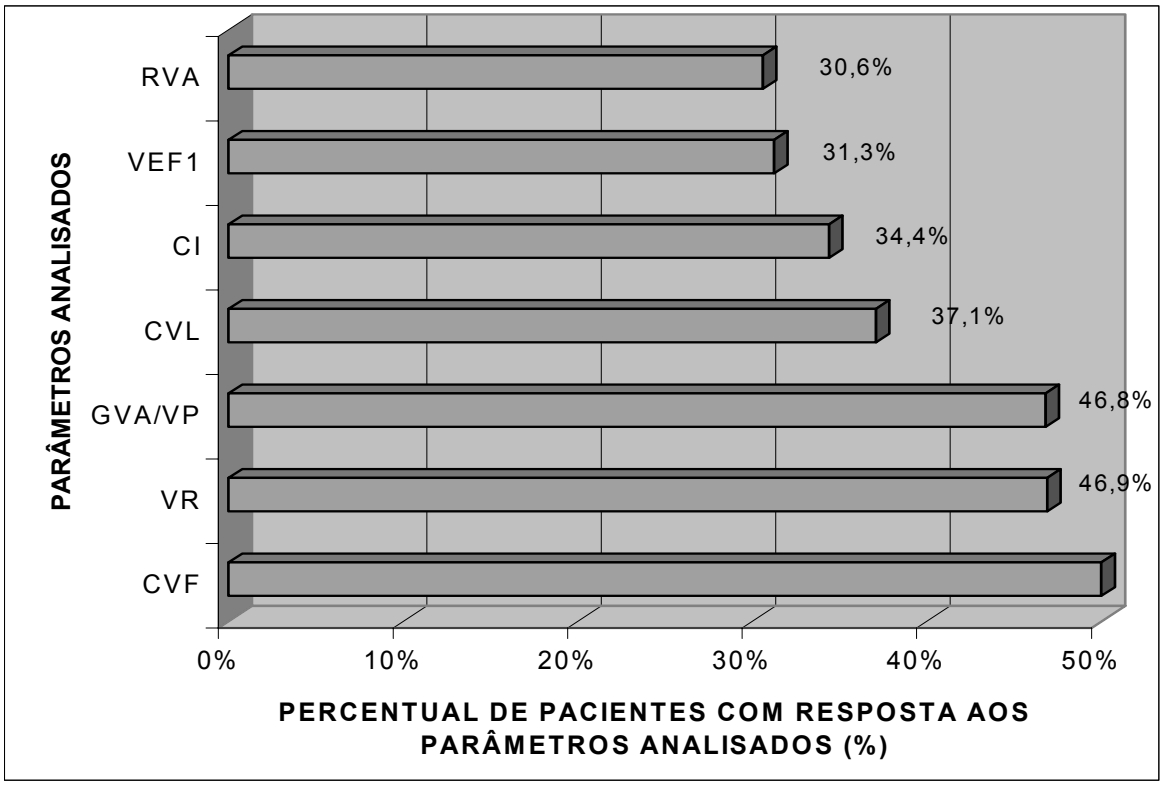



**Figura 4.4 - Percentual de pacientes com resposta nos diversos parâmetros espirométricos estudados em uma amostra de 64 pacientes com DPOC.**

Divididos os pacientes em dois grupos, conforme a resposta no $VEF_1$, e avaliando-se apenas aqueles que não responderam neste parâmetro, os maiores índices de resposta ao BD se deram em ordem decrescente de freqüência no VR (47,5%), GVA/VP (38,1%), CI (35%), CVF (31,8%), CVL (23,8%) e RVA (21,4%), conforme representado graficamente na Figura 4.5.

Na Tabela 4.3 é apresentada uma comparação entre os dois grupos. O percentual de resposta foi significativamente diferente entre os grupos para CVF ($p$< 0,001), CVL ($p$ = 0,002) e RVA ($p$ = 0,023).

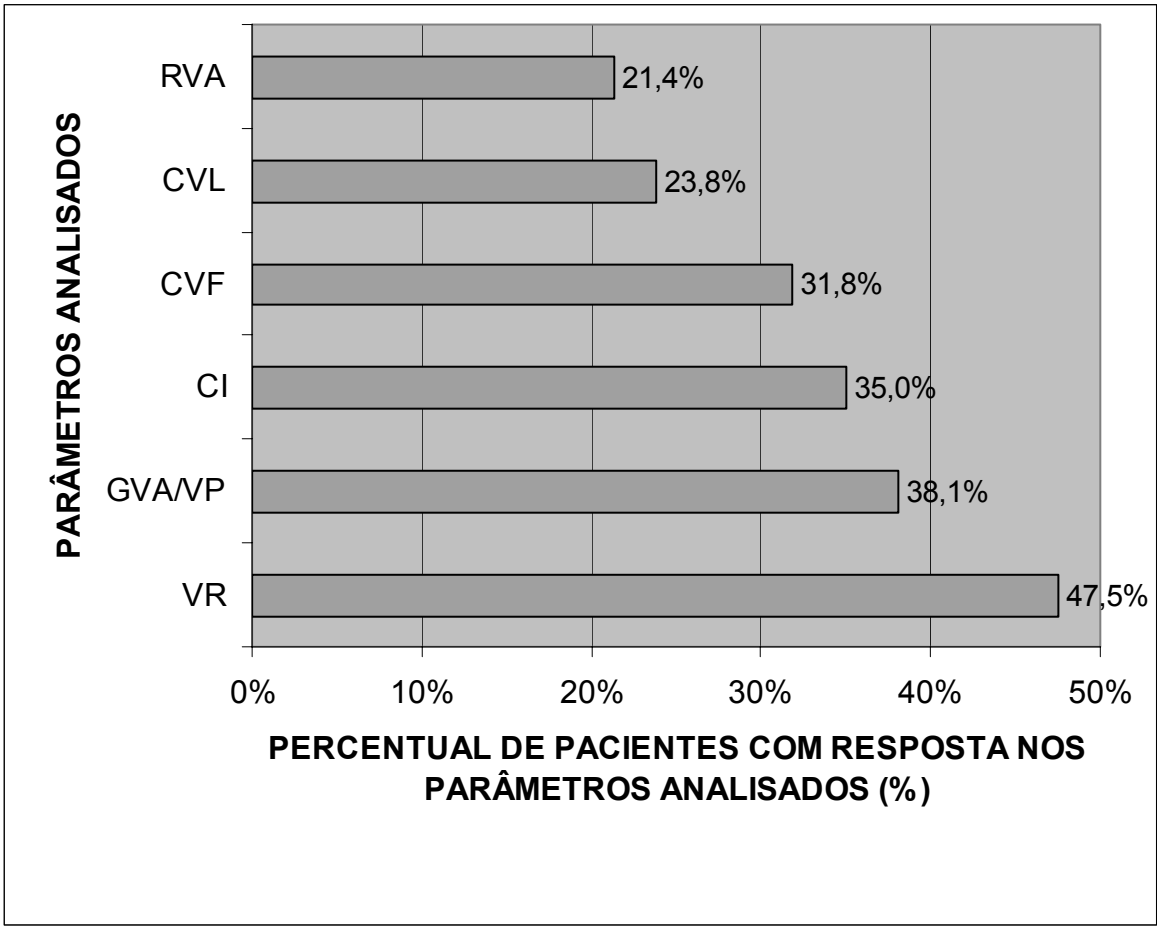



**Figura 4.5 - Percentual de resposta nos parâmetros espirométricos estudados, quando avaliados somente os 44 pacientes com DPOC sem resposta no $VEF_1$.**

**Tabela 4.3 - Percentual de resposta nos diferentes parâmetros espirométricos em 64 pacientes com DPOC, divididos os pacientes conforme a presença ou ausência de resposta no $VEF_1$.**

| | COM RESPOSTA NO $VEF_1$ (n=20) | SEM RESPOSTA NO $VEF_1$ (n=44) | p |
|---|---|---|---|
| CVF | 90% | 31,8% | < 0,001* |
| CVL | 65% | 23,8% | 0,002* |
| CI | 45% | 35% | 0,453 |
| VR | 55% | 47,5% | 0,584 |
| RVA | 50% | 21,4% | 0,023* |
| GVA/VP | 63,2% | 38,1% | 0,069 |

* Estatisticamente significativo

Houve diferença entre os sexos no que se refere à resposta no $VEF_1$ (Tabela 4.4), mas não foi observada diferença entre os grupos com relação à idade, ao tabagismo (Tabela 4.5) ou aos sintomas (Tabela 4.6).

**Tabela 4.4 - Associação entre sexo e presença ou ausência de resposta no $VEF_1$ em 64 pacientes com DPOC.**

| | COM RESPOSTA NO $VEF_1$ (n=20) | | SEM RESPOSTA NO $VEF_1$ (n=44) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| HOMENS | 15 | 75 | 14 | 31,8 | 0,001* |
| MULHERES | 5 | 25 | 30 | 68,2 | |

* Estatisticamente significativo

**Tabela 4.5 - Correlação entre idade e tabagismo e presença ou ausência de resposta no $VEF_1$ em pacientes com DPOC.**

| | COM RESPOSTA NO $VEF_1$ (n=20) | | SEM RESPOSTA NO $VEF_1$ (n=44) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | MEDIA | DP | MEDIA | DP | |
| IDADE | 64,0 | 9,9 | 58,9 | 12,1 | 0,103 |
| MAÇOS/ANO | 56,3 | 39,4 | 56,7 | 31,2 | 0,969 |

**Tabela 4.6 - Correlação entre sintomas e presença ou ausência de resposta no $VEF_1$ em 64 pacientes com DPOC.**

| | COM RESPOSTA $VEF_1$ | | SEM RESPOSTA $VEF_1$ | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| DISPNÉIA | 18 | 94,7 | 43 | 97,7 | 0,534 |
| SIBILÂNCIA | 16 | 84 | 33 | 75 | 0,420 |
| EXPECTORAÇÃO CR | 5 | 24,9 | 8 | 19,5 | 0,411 |

Os pacientes foram estratificados em três grupos, de acordo com o valor do percentual do $VEF_1$ em relação ao previsto na etapa pré-broncodilatador (Tabela 4.7):

a) $VEF_1$ ≥60: 19 pacientes (29,7%);

b) $VEF_1$ entre 40 e 59: 27 pacientes (42,2%);

c) $VEF_1$ < 40: 18 pacientes (28,1%).

**Tabela 4.7 - Características de 64 pacientes com DPOC, e médias[1] dos valores espirométricos, quando estratificados pelo $VEF_1$ pré broncodilatador.**

| | TODOS | $VEF_1 \geq 60$ | $VEF_1$ 40-59 | $VEF_1 < 40$ |
|---|---|---|---|---|
| n | 64 | 19 | 27 | 18 |
| M:F[2] | 45:55 | 32:68 | 44:56 | 53:47 |
| IDADE | 60,5±11,6 | 57,6±11,0 | 59,1±11,2 | 65,3±11,5 |
| $VEF_1$ (L) | 1,2±0,5 | 1,7±0,5 | 1,2±0,4 | 0,8±0,2 |
| $VEF_1$ % | 50,3±16,5 | 71,4±8,0 | 49,2±5,5 | 31,8±6,4 |
| CVF (L) | 2,4±0,8 | 2,7±0,7 | 2,5±0,8 | 1,9±0,6 |
| CVF% | 68,7±18,1 | 81,6±9,0 | 73,1±11,6 | 50,3±18,0 |
| TIFFENEAU | 51,7±12,2 | 63,9±7,4 | 50,0±9,8 | 42,5±9,2 |
| CVL (L) | 2,7±0,8 | 2,9±0,8 | 2,9±0,8 | 2,2±0,6 |
| CVL % | 77,6±16,0 | 85,2±8,5 | 82,5±13,8 | 62,9±15,5 |
| CI (L) | 1,9±0,6 | 1,9±0,6 | 2,0±0,7 | 1,6±0,5 |
| CI% | 81,2±22,8 | 88,8±20,8 | 86,0±21,5 | 65,9±20,5 |
| VR (L) | 3,6±1,3 | 2,9±0,8 | 3,4±0,9 | 4,6±1,6 |
| VR % | 196,45±53,50 | 169,1±67,3 | 189,4±51,7 | 236,3±93,1 |
| RVA | 5,39±2,97 | 3,1±1,0 | 5,2±2,3 | 7,9±3,2 |
| GVA/VP | 0,05±0,04 | 0,09±0,04 | 0,05±0,05 | 0,03±0,01 |
| DIFUSÃO % | 74,18±28,87 | 93,82±25,55 | 74,74±27,12 | 53,65±20,46 |

[1] Médias expressas como média ± desvio padrão / [2] Razão entre sexo masculino e feminino.

A partir destes grupos, foram avaliados os percentuais de resposta no $VEF_1$ e nos outros parâmetros (Tabela 4.8). A CVF e CVL mostraram percentual de variação diferente entre os três grupos ($p$ = 0,020 para CVF e $p$ = 0,002 para CVL).

**Tabela 4.8 - Percentual de variação após Bd nos diferentes parâmetros espirométricos estudados em uma 64 pacientes com DPOC, divididos os pacientes conforme percentual do $VEF_1$ em relação ao previsto na etapa pré-broncodilatador.**

| | $VEF_1$ ≥60% | $VEF_1$ 40 - 59% | $VEF_1$ < 40% | p |
|---|---|---|---|---|
| $VEF_1$ | 16,7 | 37,0 | 36,8 | 0,289 |
| CVF | 22,2 | 59,3 | 63,2 | 0,020* |
| CVL | 11,1 | 34,6 | 66,7 | 0,002* |
| CI | 44,4 | 38,5 | 31,3 | 0,732 |
| VR | 38,9 | 50 | 62,5 | 0,389 |
| RVA | 16,7 | 42,3 | 27,8 | 0,184 |
| GVA/VP | 38,9 | 57,7 | 35,3 | 0,275 |

* Estatisticamente significativo

Dos pacientes avaliados, 53 (89,8% dos 59 pacientes incluídos nesta análise) obtiveram variação após Bd em pelo menos um parâmetro estudado. Na Tabela 4.9, em detalhe, o número de pacientes com resposta em um ou mais parâmetros.

**Tabela 4.9 - Número de parâmetros com resposta ao broncodilatador, em 59 pacientes com DPOC[1].**

| NÚMERO DE PARÂMETROS | NÚMERO DE PACIENTES | % PACIENTES |
|---|---|---|
| 0 | 6 | 10,2 |
| 1 | 10 | 15,6 |
| 2 | 12 | 18,8 |
| 3 | 10 | 15,6 |
| 4 | 9 | 14,1 |
| 5 | 5 | 7,8 |
| 6 | 6 | 9,4 |
| 7 | 1 | 1,6 |
| TOTAL | 59 | 100 |

[1]Foram excluídos desta análise, 5 pacientes que não conseguiram completar as manobras em todos os parâmetros.

# 5 - DISCUSSÃO

# 5 - DISCUSSÃO

Poucos são os estudos na literatura que avaliaram outros parâmetros de resposta ao BD que não o $VEF_1$, em pacientes com DPOC. Existem poucos trabalhos prospectivos apenas com pacientes com DPOC, pois alguns autores incluíram asmáticos, ou realizaram estudos retrospectivos nos quais não se tem certeza absoluta do diagnóstico clínico. Além disso, os critérios de variação ao broncodilatador foram muito variáveis sendo que cada autor utiliza um critério diferente, dificultando a comparação entre seus resultados (Tabela 5.1).

Neste estudo, o autor optou por utilizar como critérios de resposta aqueles recomendados pela SBPT (2002). Como a SBPT, em suas diretrizes, não menciona critério de resposta para o volume residual, optou-se por utilizar o mesmo critério de Newton *et al.* (2002), por serem autores que estudaram um número grande de pacientes e vêm, nos últimos anos, publicando artigos nesta área.

Newton *et al.* mediram a variação no VR em relação ao previsto, e adotou-se o mesmo no presente estudo.

A SBPT recomenda que o $VEF_1$ seja medido em resposta percentual em relação ao previsto (SBPT, 2002). Não há consenso na literatura acerca da melhor maneira de se expressar resposta ao BD (Eliasson e Degraff Jr, 1985; Weir e Burge, 1991; Harf, 1992). Alguns autores referem que mesmo corrigida pelo previsto, a resposta no $VEF_1$ tende a ser dependente do valor pré-BD, ou seja, pacientes com menor $VEF_1$ tendem a ter maior resposta, o que poderia ser explicado pelo fenômeno de regressão à média (Eliasson e Degraff Jr, 1985; Harf, 1992).

**Tabela 5.1 - Características dos principais estudos encontrados na literatura que avaliaram resposta ao broncodilatador em parâmetros diferentes do $VEF_1$.**

| AUTORES | ANO | CARACT. POPULAÇÃO | n | DROGA | DE[2] | MÉTODO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ramsdell e Tisi | 1979 | dça. obstrutiva | 241 | isoproterenol | R | pletismografia |
| Anthonisen e Wright | 1986 | DPOC | 985 | isoproterenol | P | QQV[4], pletismografia, gasometria arterial, ergoespirometria |
| Berger e Smith (B) | 1988 | DPOC | 516 | metaproterenol | R | pletismografia (em alguns) |
| Gimeno et al. | 1993 | enfisema | 51 | fenoterol | P | pletismografia |
| Van Noord et al | 1994 | DPOC / asma | 125 | salbutamol | P | pletismografia, osciloscopia |
| Reddy et al. | 1996 | aleatória[3] | 145 | não mencionada | P | volumes por diluição de gases |
| Pellegrino et al. | 1998 | DPOC / asma | 78 | salbutamol | P | pletismografia |
| Cerveri et al. | 2000 | DPOC | 10 | salbutamol | P | pletismografia, tomografia |
| O'Donnell et al. | 2001 | enfisema | 84 | salbutamol | P | pletismografia |
| Newton et al. | 2002 | hiperinsuflação | 957 | salbutamol | R | pletismografia |
| Tavares et al. | 2003 | DPOC | 64 | fenoterol | P | pletismografia |

[1]Intervalo de tempo adotado entre o uso do broncodilatador e a repetição dos testes / [2]DE= desenho do estudo, P=prospectivo, R=retrospectivo / [3]Todos os pacientes submetidos a espirometria em um laboratório de função pulmonar, independentemente do diagnóstico / [4]QQV=questionário de qualidade de vida.

Entretanto, a SBPT sugere - e a maioria dos autores utiliza – expressar a resposta em relação ao valor inicial, nos outros parâmetros testados, e assim se optou por fazê-lo. Sabe-se que pode haver algum viés em relação a um maior valor de resposta em pacientes com maior volume torácico, mas o objetivo deste estudo não foi o de quantificar o número de respondedores em si (exceto no $VEF_1$), e sim avaliar em quais parâmetros há maior resposta.

## 5.1 - Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo ($VEF_1$)

A avaliação da resposta pelo $VEF_1$ é consagrada e a mais utilizada, especialmente em ensaios clínicos e com o intuito de avaliar resposta terapêutica em DPOC. Entretanto, há alguns anos diferentes autores vêm investigando esta resposta no $VEF_1$ e confrontando-a com a resposta em outros parâmetros, funcionais e clínicos.

Anthonisen e Wright (1986), estudaram prospectivamente 985 pacientes (779 homens) com diagnóstico de DPOC (não necessariamente com história de tabagismo), com $VEF_1$ basal abaixo de 60% do previsto e abaixo de 60% da CVF. Foram medidos $VEF_1$, CVF, volumes e resistência pulmonar por pletismografia, além de gasometria arterial, tolerância ao exercício em cicloergômetro, sintomas e qualidade de vida, antes e após 250µg de isoproterenol. O objetivo do estudo, que foi parte do IPPB Trial Group (*Intermittent Positive Pressure Breathing*), foi quantificar a resposta ao broncodilatador em um grande grupo de pacientes, correlacioná-la a parâmetros clínicos, ao prognóstico e a presença ou não de taquifilaxia com o uso crônico de broncodilatadores $\beta$-agonistas. Foi recomendada a abstinência a broncodilatadores 6h antes do teste, mas alguns pacientes não

seguiram esta orientação, sem terem sido, entretanto, excluídos do estudo. Naqueles em que houve abstinência, o $VEF_1$ foi em média 115% do valor inicial após BD, e a RVA, 89%. A conclusão foi de que, com as doses habituais de broncodilatadores, é extremamente difícil separar pacientes com DPOC respondedores de não-respondedores e que as decisões terapêuticas não deveriam se basear na variação espirométrica após BD.

Na amostra estudada, houve uma relação inesperada de maior incidência de variação no $VEF_1$, nos homens do que nas mulheres. Uma possível explicação para este resultado é o fato de terem os homens um $VEF_1$ percentual pré-BD mais baixo que o $VEF_1$ médio das mulheres. Assim como em outras comparações, e como referido na literatura, geralmente pacientes com valores espirométricos mais baixos têm melhor resposta ao broncodilatador nos volumes estáticos (Mahler *et al*, 1985; O'Donnell *et al*, 2001) e também no $VEF_1$ conforme referido por outros autores (Eliasson e Degraff Jr, 1985; Harf, 1992).

Não houve correlação entre o número de cigarros fumados ao longo da vida e uma maior gravidade da doença (maços/ano X $VEF_1$% pré-BD r = 0,095), como foi relatado no estudo de Anthonisen (1986). Não houve também, diferença quanto ao tabagismo quando comparados os grupos com e sem variação no $VEF_1$. É consenso na literatura que o tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DPOC, mas a gravidade da doença pode depender mais de características genéticas do indivíduo, do que da quantidade de tabaco inalada (Senior e Shapiro, 1998; Barnes, 2002).

Com relação aos sintomas referidos pelos pacientes – dispnéia, sibilância, tosse e expectoração crônica, houve distribuição igual entre os dois grupos. Havia

uma hipótese inicial de que os pacientes com resposta no $VEF_1$ apresentassem uma maior incidência de sibilância e expectoração crônica, refletindo um maior componente brônquico da doença, conforme referido na literatura (Anthonisen, 1986), mas isto não foi observado.

O $VEF_1$ inicial mostrou uma distribuição normal ou próxima desta. O percentual de resposta ao $VEF_1$ foi de 31,3%. Há relato na literatura de valor semelhante, em torno de 30% (ATS, 1995; Barnes, 2002 ).

Berger e Smith (1988-B) encontraram resposta no $VEF_1$ em 33% dos pacientes (utilizando critério de 15% de resposta percentual em relação ao valor inicial), Gimeno *et al*. (1993) encontraram apenas 4% de resposta no $VEF_1$ (utilizando critério de 23% de resposta percentual em relação ao valor inicial). Pellegrino *et al.* (1998) encontraram resposta no $VEF_1$ em 36% dos pacientes, mas incluíram pacientes com asma. Foi utilizado como critério de resposta estar acima de 95% do intervalo de confiança definido previamente entre pacientes com doença obstrutiva. Newton *et al.*(2002) utilizaram como critério de resposta 200ml e 12% em relação ao previsto e obtiveram resposta em 28% dos pacientes (Tabela 5.2).

**Tabela 5.2 - Resposta no $VEF_1$ encontrada em estudos na literatura.**

| AUTOR | ANO | N | % RESPOSTA $VEF_1$ | CRITÉRIO UTILIZADO |
|---|---|---|---|---|
| Berger e Smith(B) | 1988 | 517 | 33 | 15% inicial |
| Gimeno et al | 1993 | 51 | 4 | 23% inicial |
| Pellegrino et al[1] | 1998 | 78 | 36 | > 95% IC[2] |
| Newton et al | 2002 | 957 | 28 | 200ml e 12% |

[1] O estudo incluiu pacientes com asma / [2] IC = intervalo de confiança.

## 5.2 - Capacidade Vital Forçada (CVF)

A CVF foi o parâmetro com maior número de respondedores no presente estudo. Houve uma incidência muito maior de resposta neste parâmetro no grupo com resposta no $VEF_1$. Noventa por cento dos pacientes com resposta no $VEF_1$ responderam também na CVF, contra 31,8% no outro grupo ($p < 0,001$). O autor questionou, então, a possibilidade de haver uma superestimação da resposta na CVF por algum problema técnico na amostra.

Quando analisados os tempos expiratórios nas manobras pré e pós BD, foi encontrada diferença estatística entre suas médias ($p < 0,001$); e 36 (56,3%) dos pacientes tiveram um tempo expiratório pós-BD acima de 10% do valor inicial. Isto poderia estar causando um viés de aferição, uma vez que a resposta não seria real e apenas refletiria uma maior colaboração do paciente ou um “efeito treinamento”.

Girard e Light (1983) identificaram dois tipos de resposta na CVF: aquela que se dá simplesmente por aumento do tempo expiratório, e que teria valor discutível, e uma segunda, associada a aumento no $VEF_3$ e $VEF_6$ que seria a resposta broncodilatadora real.

De acordo com a SBPT (2002) a resposta na CVF só deve ser valorizada se: a) o tempo expiratório pós-BD não estiver acima de 10% do valor inicial; b) a elevação da CVF se mantiver significativa quando medida no mesmo tempo da CVF pré-BD e c) o $VEF_6$ se elevar significativamente (> 0,25L).

Quando analisado o $VEF_6$, apenas 2 pacientes com resposta na CVF não atingiram incremento de 250ml no $VEF_6$. Isto levou o autor a crer que os pacientes

considerados respondedores na CVF (variação pós-BD ≥ 350ml), tiveram resposta broncodilatadora verdadeira neste parâmetro.

Cerveri *et al.* (2000), estudaram prospectivamente 10 homens com DPOC (pelos critérios da ATS - 1995) que eram previamente respondedores no $VEF_1$ (50%) ou $VEF_1$ + CVF (50%), com dados de pletismografia e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR), com o objetivo de testar a hipótese de que pacientes com maior grau de enfisema têm resposta na CVF, sem, entretanto, atingirem resposta no $VEF_1$. A droga usada foi salbutamol, 200µg, por MDI e o intervalo para a repetição dos testes foi de 30 minutos. A resposta no $VEF_1$ correlacionou-se inversamente com a extensão do enfisema na TCAR, mas positivamente com a DLCO. O estudo concluiu que a resposta isolada de volume é característica de pacientes com enfisema severo, afetando mais de 40% do parênquima pulmonar. O mecanismo pelo qual isto ocorre parece estar relacionado a um efeito da hiperinsuflação pulmonar no calibre da via aérea, devido à perda da retração elástica ou à competição por espaço, e pode ser este o mecanismo que torna o calibre da via aérea independente do tônus brônquico em altos volumes pulmonares.

No presente estudo, assim como no estudo supracitado, os pacientes com menor $VEF_1$ inicial tiveram uma maior resposta na CVF. No grupo com $VEF_1 < 40\%$, 63,2% dos pacientes responderam na CVF, no grupo com $VEF_1$ 40-59%, 59,3% responderam, contra 16,7% em pacientes com $VEF_1$ acima de 60% ($p = 0,020$).

## 5.3 - Capacidade Vital Lenta (CVL)

A CVL não foi um parâmetro com resposta muito expressiva, tanto quando avaliados os pacientes como um todo (37,1% de pacientes com resposta neste parâmetro), quanto quando avaliado apenas o grupo sem resposta no $VEF_1$ (23,8%).

Assim como ocorreu com a CVF, houve diferença estatisticamente significativa entre o percentual de resposta na CVL nos grupos com sem resposta no $VEF_1$. Sessenta e cinco por cento dos pacientes com resposta no $VEF_1$ responderam também na CVL contra 23,8% no outro grupo ($p = 0,002$).

Não foi encontrado na literatura nenhum estudo desenhado especificamente para analisar a resposta na CVL, embora sua análise tenha sido incluída em alguns estudos discutidos juntamente com os volumes estáticos (Ramsdell e Tisi, 1979; O'Donnell *et al*., 2001).

Tanto a CVL quanto a CI têm sido estudadas como os parâmetros que melhor correlacionam resposta ao BD e melhora da tolerância ao exercício. A CVL foi destacada nos estudos de Connellan e Gough (1982) e Rodrigues e Pereira (2001) como sendo o melhor parâmetro para tal avaliação.

## 5.4 - Capacidade Inspiratória (CI)

Alguns autores demonstraram que pacientes com DPOC desenvolvem aprisionamento aéreo progressivo durante o esforço, mas permanecem com a CPT inalterada: há aumento da CRF e diminuição da CI (Potter *et al*., 1971; Stubbing *et al*., 1980). O uso do BD, por reduzir esta hiperinsuflação dinâmica, acaba por aumentar a CI e reduzir a CRF.

Assim como na CVL, a resposta ao BD na CI tem mostrado correlação importante com melhora na tolerância ao exercício físico em vários estudos em DPOC (Yan *et al.*, 1997; O'Donnell *et al.,* 1998 e 1999; Rodrigues e Pereira, 2001).

A CI vem sendo, inclusive, estudada atualmente na avaliação do desempenho de novas drogas em pacientes com DPOC, como o brometo de tiotrópio (Celli *et al*, 2003), uma vez que reflete melhora na hiperinsuflação mais do que outros parâmetros o fazem.

Pellegrino *et al.*(1998) estudaram prospectivamente, 28 pacientes com DPOC e 50 com asma (pelos critérios da ATS) antes e após 20 minutos do uso de 200µg de salbutamol por MDI, com o objetivo de determinar se alterações na curva fluxo-volume expiratória parcial (CFVEP) e na capacidade inspiratória (CI) detectariam resposta ao broncodilatador em pacientes que não alcançavam resposta no $VEF_1$. Os critérios de variação significativa foram definidos por um estudo à parte que definiu intervalos de confiança após testar 26 pacientes com doença obstrutiva com placebo. Após o broncodilatador, houve aumento do $VEF_1$ em 28 pacientes (35,89%). Tanto nos respondedores quanto nos não respondedores, houve resposta significativa, em ordem decrescente, no VP30, VM30, CVF e CI. A conclusão do estudo foi que o $VEF_1$ não é um bom parâmetro para detectar alterações pós broncodilatador em pacientes com obstrução crônica, sendo o VM30 o parâmetro com maior variação após BD.

Reddy *et al.*(1996) estudaram prospectivamente 145 pacientes submetidos a testes de função pulmonar, com qualquer diagnóstico, antes e após 15 minutos do uso de um β-agonista sem espaçador (o estudo não menciona a droga nem a dose utilizada). Os objetivos foram analisar modificações após BD no pico de fluxo

inspiratório (PFI), capacidade vital inspiratória forçada (CVIF) e fluxo inspiratório a 50% da CVIF (FIF 50%). Os critérios de resposta foram 200ml e 12%, para $VEF_1$, CVF e CVIF. Cinqüenta e cinco pacientes responderam no $VEF_1$ ou CVF (37,93%). A CVIF, quando analisada sozinha, mostrou resposta em 42 destes 55 pacientes (76,36%). A CVIF sozinha identificou 9 pacientes que não tiveram resposta no $VEF_1$ ou CVF, pois apesar de terem resposta em volume, a resposta percentual era inferior a 12%. O estudo concluiu que modificações de 200ml e 12% na CVIF confirmam resposta no $VEF_1$ ou CVF.

No presente estudo, a CI, embora tenha sido um dos parâmetros com resposta menos expressiva, teve resposta superior à dos dois estudos supracitados: 34,4% dos pacientes responderam na CI no presente estudo contra 14% de Pellegrino *et al.* (1998), e 28% de Reddy *et al.*(1996). Na realidade, as comparações não podem ser feitas de maneira direta, pois os critérios de resposta utilizados divergem nestes três estudos.

## 5.5 - Volumes Estáticos

Ramsdell e Tisi (1979) estudaram retrospectivamente 241 pacientes com doença obstrutiva, com o intuito de verificar se mesmo na ausência de resposta nos fluxos expiratórios forçados, poderia haver alteração na CVL e em volumes estáticos. Os pacientes foram testados antes e após 10 minutos do uso de 2,25 mg de isoproterenol por nebulizador. Foram utilizados como critérios de resposta: 4% para CVL e CRF; 5% para o $VEF_1$/CVF; e 10% para FEF25-75%. Foi considerada resposta isolada de volume resposta na CVL e queda na CRF, sem melhora no $VEF_1$/CVF e FEF25-75%; e resposta isolada de fluxos um aumento no $VEF_1$/CVF e

FEF25-75%, sem modificação na CVL e CRF. Obtiveram resposta volumétrica isolada 19% dos pacientes; resposta isolada nos fluxos, 20%; e resposta combinada, 7%. Não obtiveram qualquer resposta, 54% dos pacientes. Como conclusão do estudo, a hipótese inicial foi comprovada.

O'Donnell *et al.*(2001), estudaram prospectivamente 84 pacientes com enfisema pulmonar antes e após 15 a 30 minutos do uso de 200µg de salbutamol por MDI com espaçador. Para serem incluídos no estudo, os pacientes tinham que ter história de tabagismo (pelo menos 20 maços/ano) e ausência de resposta ao broncodilatador no $VEF_1$ (aumento inferior a 10% do previsto na etapa pós-BD). Além disto, tinham que ter $VEF_1 \leq 50\%$ do previsto, CVF < 70%, CRF > 120% e difusão < 50%. Os parâmetros avaliados foram: CVF, CVL, CRF, CI e VR. O critério de resposta utilizado foi alteração de 10% em relação ao valor previsto para todos os parâmetros. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o $VEF_1$ inicial: DPOC moderada ($VEF_1$ de 30 a 50% do previsto), com 42,85% dos pacientes e DPOC grave ($VEF_1$ abaixo de 30% do previsto) com 57,14% dos pacientes. Resultados: após BD, 83% dos pacientes tiveram resposta em pelo menos um parâmetro. As melhores respostas foram, em ordem decrescente, em VR (resposta em 61% dos pacientes), CRF, CI, CVF e CVL. Houve maior grau de resposta nos pacientes com enfisema mais grave. O VR reduziu 0,51±0,09L (média ± erro padrão) nos pacientes do grupo grave e 0,27±0,04L nos pacientes do grupo moderado. Os autores concluíram que: a) a análise dos volumes pulmonares revela resposta ao broncodilatador que não seria demonstrada pela resposta no $VEF_1$; b) os pacientes mais graves têm uma maior resposta em volumes.

Newton *et al.*(2002), estudaram resposta ao broncodilatador em volumes pulmonares, em 957 pacientes com hiperinsuflação pulmonar. O estudo foi retrospectivo e o grupo estudado, de pacientes com mais de 55 anos, com CPT > 115% e Tiffeneau < 85% do previsto. O estudo tinha a intenção de avaliar pacientes com DPOC, mas como não dispunha de informações clínicas seguras, incluiu pacientes com hiperinsuflação, acima de 55 anos, para minimizar a chance de incluir asmáticos. Os testes foram realizados em pletismógrafo de corpo inteiro, antes e após a inalação de 200μg de salbutamol. Os critérios para reversibilidade utilizados foram: para CVF e $VEF_1$, aumento de 200ml e 12%; para CI aumento de 200ml e 10% do previsto; e para volume residual (VR), decréscimo de 20% do previsto. Os pacientes foram divididos em dois grupos: hiperinsuflação moderada (CPT entre 115 e 133%) - 676 pacientes, e hiperinsuflação grave (CPT > 133%) – 281 pacientes. Houve resposta no $VEF_1$ em uma minoria de pacientes (33% dos com hiperinsuflação grave e 26% daqueles com hiperinsuflação moderada). Quando considerada a resposta completa, em qualquer um dos parâmetros (incluindo resposta isolada em volumes), 76% dos pacientes com hiperinsuflação grave e 62% com hiperinsuflação moderada responderam ao broncodilatador. A conclusão do estudo foi que a análise dos volumes pulmonares revela resposta a broncodilatador, não revelada pela espirometria ($VEF_1$ e CVF).

Quando analisados apenas os pacientes sem resposta no $VEF_1$, obtivemos uma maior resposta no VR, seguida pela GVA/VP e CI, e somente em quarto lugar em freqüência, aparece a CVF. Podemos comparar este grupo com os resultados encontrados no estudo de O'Donnell *et al*. (2001) (somente com pacientes com resposta no $VEF_1$< 10% do previsto) onde também houve um maior incremento no

VR, seguido por CRF, CI e CVF. Comparando-se as médias, entretanto, conforme a Tabela 5.3, há uma diferença maior na CRF. Isto pode ser explicado pelo fato de no estudo de O'Donnell *et al*, só haverem sido incluídos pacientes com $VEF_1 \leq 50\%$ do previsto e hiperinsuflados (CRF > 120% previsto). Para esta comparação foram assumidos valores de resposta em relação ao previsto, em todos os parâmetros, e excluídos os pacientes com resposta maior de 10% no $VEF_1$.

**Tabela 5.3 - Comparação entre médias de valores obtidos no presente estudo e o de O'Donnell *et al,* de 2001. (Variação pós-BD em relação ao percentual do previsto)**

| MEDIA±EP[1] | O'Donnell et al | Tavares et al. | p |
|---|---|---|---|
| n | 84 | 48[2] | |
| VR | -18±2 | -27±5 | 0,050 |
| CRF | -10±1 | -16±2 | 0,003* |
| CI | 8±1 | 5±2 | 0,137 |
| CVF | 9±1 | 7±1 | 0,191 |
| CVL | 7±1 | 5±2 | 0,320 |

[1]EP = erro padrão / [2]Excluídos os pacientes com resposta no $VEF_1$ > 10% do previsto e aqueles que não conseguiram realizar corretamente as manobras incluídas nesta comparação. / *Diferença estatisticamente significativa.

Comparando-se os grupos com e sem resposta no $VEF_1$, os valores são menores, com diferença estatisticamente significativa na CVF ($p < 0,001$), CVL ($p = 0,002$) e RVA ($p = 0,023$).

No estudo de Newton et al. (2002) que avaliou 957 pacientes hiperinsuflados foram encontradas as seguintes médias de variação após broncodilatador, descritas na Tabela 5.4 e comparadas com os resultados do presente estudo. Os achados são semelhantes, exceto pela CPT, que foi inclusive excluída da análise deste estudo por ser extremamente inconstante, com aumento em grande número de pacientes e redução em tantos outros.

**Tabela 5.4 - Comparação entre médias de valores obtidos no presente estudo e o de Newton *et al,* de 2002. (Variação pós-BD em relação ao percentual do previsto)**

| MEDIA±EP | Moderadamente Hiperinsuflados | | | Gravemente Hiperinsuflados | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Newton et al | Tavares et al. | p | Newton et al | Tavares et al. | p |
| n | 676 | 24 | | 271 | 23 | |
| CPT | -150±10 | 14±98 | 0,209 | -222±23 | -422±130 | 0,230 |
| CRF | -260±39 | -124±101 | 0,271 | -442±26 | -484±128 | 0,576 |
| VR | -300±14 | -471±80 | 0,024* | -510±28 | -682±143 | 0,288 |
| CI | 110±11 | 150±75 | 0,505 | 220±15 | 183±53 | 0,491 |
| CVF | 204±13 | 455±71 | 0,0004* | 336±21 | 378±66 | 0,173 |

[1]EP = erro padrão / * Diferença estatisticamente significativa.

A CPT reduziu-se após broncodilatador em 60% dos pacientes testados, e aumentou nos demais. Decidiu-se excluí-la da análise por não apresentar um padrão de resposta reprodutível entre os pacientes. A CPT reflete, na realidade, o balanço entre a força de contração da musculatura torácica e a retração elástica pulmonar (Rodrigues e Pereira, 2001; Newton *et al*, 2002; SBPT, 2002) Não seria esperada alteração significativa após BD.

Divididos os pacientes em três grupos, conforme o $VEF_1$ inicial, observamos uma maior resposta na capacidade vital, tanto lenta quanto forçada nos grupos com valores mais baixos, ou seja, com a doença mais avançada. Em outros estudos foi encontrada uma maior resposta em pacientes com maior grau de obstrução, tanto na capacidade vital quanto nos volumes estáticos (Newton *et al*, 2001; Cerveri *et al*, 2002).

## 5.6 - Resistência e Condutância das Vias Aéreas

Berger e Smith (1988-B) estudaram retrospectivamente 517 pacientes (403 homens) com DPOC, com o intuito de responder a questão: com que freqüência da CVF, FEF25-75%, volumes estáticos, RVA e GVA/VP realmente contribuem na avaliação da resposta ao broncodilatador em não-asmáticos. A droga utilizada foi metaproterenol por MDI, os testes repetidos após 5 a 10 minutos, e a dose utilizada não é mencionada no estudo. Os critérios de resposta utilizados foram 15% para $VEF_1$, CVF, CPT, CRF e VR e 20% para FEF 25-75%, RVA e GVA/VP. Destes pacientes, 33% tiveram resposta no $VEF_1$, mas 4% tiveram resposta isolada no $VEF_1$ e 6%, isolada na CVF. Entretanto, apesar de realizarem espirometrias em 516 pacientes, pletismografia só foi realizada em 34 pacientes, num total de 42 testes (4 pacientes foram avaliados 2 vezes e seus resultados analisados junto com os demais). Destes, 19 testes tiveram resposta na RVA e GVA/VP e 4 testes tiveram resposta nos volumes estáticos. A conclusão do referido estudo foi que: a) ausência de resposta no $VEF_1$ em uma medida não necessariamente significa um resultado igual posterior; b) volumes estáticos e resistência / condutância, pouco têm a adicionar na avaliação da resposta ao broncodilatador em pacientes com DPOC.

Gimeno *et al.*(1993), estudaram prospectivamente, 51 pacientes (42 homens), com diagnóstico clínico de enfisema. Os objetivos do estudo eram comparar $VEF_1$ e CI entre si e com RVA e definir a prevalência de resposta ao broncodilatador na RVA, sem alteração em parâmetros espirométricos. Os critérios de resposta significativa foram definidos pela análise à parte de 10 pacientes com enfisema, testados por 10 dias consecutivos, no qual se chegou ao valor de 23% de incremento como significativo para o $VEF_1$, 13% para a CI e 28% de decréscimo

para a RVA. Após 400µg de fenoterol por MDI, houve resposta na RVA em 51% dos pacientes, 63% tiveram resposta na CI e apenas 2% mostraram resposta no $VEF_1$ (sendo considerado como resposta 23%, quando os critérios internacionais preconizam 7 a 12%). Como conclusão, foi estabelecido que: a) a RVA dá importante informação sobre a reversibilidade da obstrução ao broncodilatador, b) medidas esforço-independentes podem adicionar informações não reveladas por manobrar forçadas.

Van Noord *et al.* (1994), estudaram prospectivamente 125 pacientes (99 homens) com diagnóstico de DPOC e/ou asma. Seu objetivo foi comparar a variação após broncodilatador na resistência das vias aéreas por pletismografia (RVA) com a técnica por oscilação forçada. Inicialmente foram medidas: resistência respiratória total (RRS), reactância (XRS), RVA, GVA/VP, volume de gás torácico (VGT), $VEF_1$, e curvas fluxo-volume expiratórias máximas (CVFEM) antes e após 30 minutos da administração de 40µg de salbutamol. O broncodilatador aumentou significativamente a média de todos os parâmetros. A análise multivariada dos resultados mostrou que os índices com maior sensibilidade para detectar o efeito do BD foram, em ordem decrescente: RVA, $RRS_6$ (RRS aos 6 Hertz), CVF e $VEF_1$ (percentual em relação ao valor basal). A conclusão foi que, embora o método da osciloscopia seja mais sensível para detectar broncoconstrição em pacientes com resistência normal nas vias aéreas, a RVA é mais sensível que a $RRS_6$ na detecção de resposta ao BD em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo.

Na década de 70, os poucos estudos disponíveis sobre a reversibilidade da resistência e da condutância da vias aéreas, partiam sempre do pressuposto que, por serem parâmetros mais sensíveis, estes seriam indispensáveis na avaliação de

reversibilidade (Lloyd e Wright, 1963; Watanabe *et al*., 1974; Light *et al*., 1977). Alguns autores concluíram que isto não era verdade, e que os fluxos expiratórios ainda continuariam a ser usados como principais critérios de resposta ao BD (Light *et al*., 1977; Berger e Smith, 1988-B).

De acordo com Van Noord *et al.* (1994), a RVA medida por pletismografia, é um bom método para avaliar resposta ao BD em pacientes com DPOC, sendo superior à osciloscopia. Este achado contraria o estudo anterior de Berger e Smith (1988-B) que não conseguiu comprovar superioridade da técnica pletismográfica em avaliar resposta ao BD em DPOC. Gimeno *et al.* (1993) obtiveram também boa resposta na RVA, mas sugerem que ela deva ser usada em conjunto com a medida de fluxos expiratórios forçados.

No presente estudo, a RVA foi o parâmetro com menor grau de resposta. Mesmo sendo pequena, ela praticamente se iguala ao $VEF_1$ (30,6 *versus* 31,3%) quando avaliados os pacientes como um todo. Além disto, quando comparados os grupos com e sem resposta no $VEF_1$, a RVA mostrou-se significativamente maior no grupo com resposta no $VEF_1$.

Entretanto, a GVA/VP que é o parâmetro inverso da resistência, mostrou um alto percentual de resposta no presente estudo: 46,8% dos pacientes, sendo o terceiro parâmetro com maior percentual de resposta. Quando analisados somente os pacientes sem resposta no $VEF_1$, a GVA/VP aparece como o segundo parâmetro com maior número de respondedores: 38,1% dos pacientes.

A literatura baseia-se quase sempre na investigação de reversibilidade da resistência, e não foram encontrados trabalhos desenhados especificamente para

avaliação da condutância. Entretanto, os estudos que mediram a resistência, sempre avaliam a condutância em conjunto.

Light *et al*., em 1977 estudaram vários pacientes por pletismografia e chegaram à conclusão de que o $VEF_1$ era superior à GVA/VP na avaliação da resposta ao BD. Entretanto, neste estudo, apesar da resposta no $VEF_1$ correlacionar-se melhor com a dose das drogas empregadas (foram testadas dose diferentes de isoproterenol e fenoterol), a GVA/VP foi o parâmetro com maior resposta em números absolutos (Figura 5.1). Estes dados correlacionam em parte com os achados do presente estudo (Figura 5.2).

Tal achado foi confirmado em 1994, por Van Noord *et al*., em um estudo desenhado para comparar resposta ao BD por pletismografia e osciloscopia: a GVA/VP foi o parâmetro com maior variação percentual em relação ao inicial.

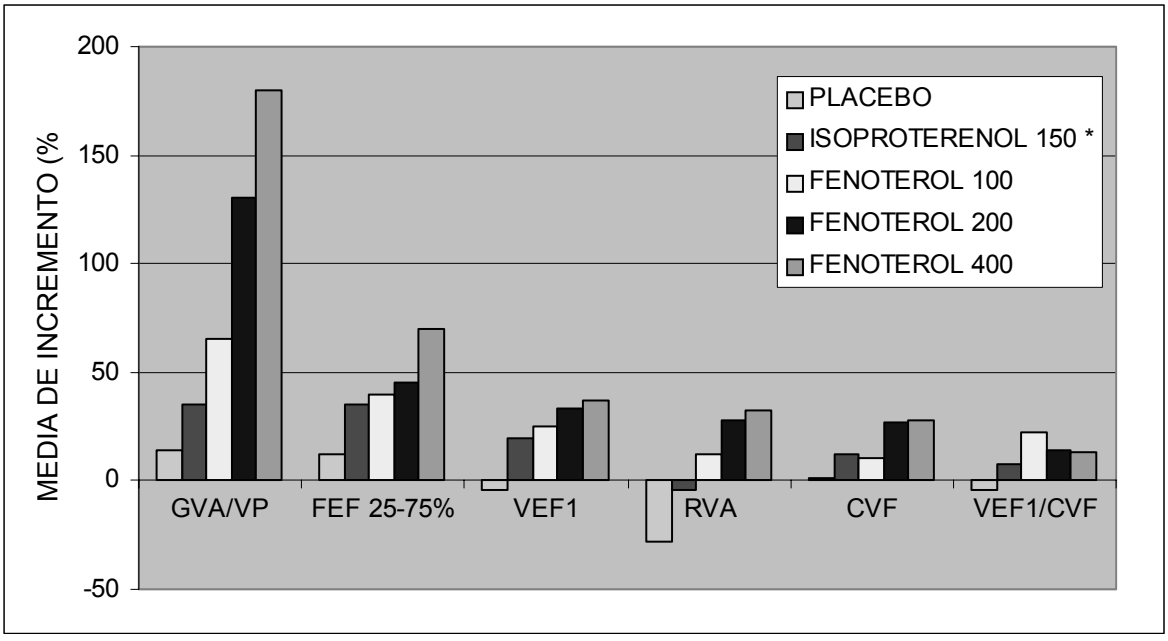



**Figura 5.1 - Resultados obtidos por Light et al. destacando-se a GVA/VP como o parâmetro com maior resposta (Modificado de Light et al. 1977) *Doses em microgramas (µg).**

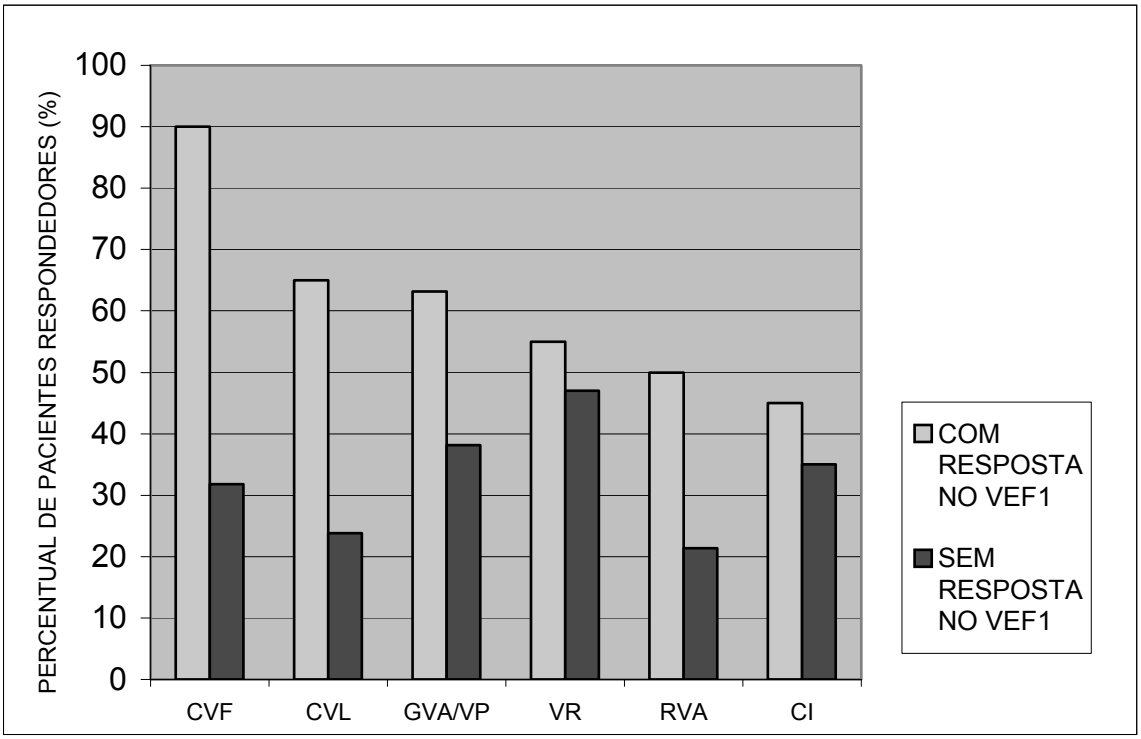



**Figura 5.2 - Resultados encontrados no presente estudo demonstram resposta significativa na GVA/VP, embora a CVF e CVL sejam superiores.**

Classicamente DPOC é definida como uma doença com obstrução não completamente reversível (Pauwels et al, 2001). Neste estudo, 89,8% dos pacientes tiveram resposta a pelo menos um parâmetro avaliado, mas apenas 31,3% responderam ao $VEF_1$ que é o parâmetro mais utilizado na prática clinica.

Este estudo tem algumas limitações. Uma delas é a falta de critérios bem definidos e validados para todos os parâmetros estudados, como é o critério adotado para o $VEF_{1.}$ Para tanto, é necessário um estudo comparando BD e placebo em pacientes com DPOC, para se definir intervalos de confiança, e a partir destes, se definir resposta significativa. Os critérios atuais são advindos de estudos antigos, em pessoas normais, com amostras pequenas, ou definidos empiricamente. No caso de critérios para definição de resposta na RVA e GVA/VP, por exemplo, o único estudo em normais disponível, data de 1974 (Watanabe *et al.*). Neste estudo, com uma

amostra aleatória de indivíduos assintomáticos (tabagistas ou não) foi encontrado um aumento significativo na GVA/VP após BD, mesmo em pacientes normais, não-tabagistas.

Outra limitação do presente estudo é o fato de não se ter um padrão áureo na avaliação de resposta ao broncodilatador, como, por exemplo, tolerância ao exercício, medida por teste de caminhada ou ergoespirometria. Novos estudos são necessários no intuito de se estabelecer correlação clínica com a resposta ao BD em cada um dos parâmetros da pletismografia, pois de nada vale se descobrir um parâmetro com melhor resposta espirométrica em DPOC, se este não refletir melhora clínica, como parece estar ocorrendo com o $VEF_1$.

Assim como já foi demonstrado por outros autores, este estudo confirmou que pacientes com DPOC têm resposta em outros parâmetros funcionais, e não apenas no $VEF_1$. Se as medidas de capacidade vital lenta, capacidade inspiratória, volumes estáticos e resistência / condutância após BD, não forem incluídas na avaliação destes pacientes, estar-se-á subestimando a reversibilidade da obstrução brônquica.

No presente estudo, e na literatura recente, foi demonstrado que há resposta ao BD em diferentes parâmetros funcionais em pacientes com DPOC. Para maior utilidade clínica, entretanto, são necessários estudos que correlacionem parâmetros pletismográficos com marcadores de resposta clínica como: teste de caminhada, ergoespirometria, quantificação de dispnéia, questionários de qualidade de vida, além de estudos longitudinais para avaliação de prognóstico.

Os resultados do presente estudo sugerem o que clinicamente vem sendo observado por médicos e pacientes: mesmo sem resposta espirométrica, ocorre

melhora após o uso de broncodilatador. Esta melhora ocorre principalmente, devido à redução da dispnéia e ao aumento da tolerância ao exercício.

# 6 - CONCLUSÕES

# 6 - CONCLUSÕES

- Houve variação após Bd no $VEF_1$ em 31,3% dos pacientes. Este percentual de resposta é similar ao encontrado em outros estudos de pacientes com DPOC;

- A maioria dos pacientes teve resposta em algum dos parâmetros testados. A CVF foi o parâmetro que mais freqüentemente variou com broncodilatador, seguida por VR, GVA/VP e CVL. Dentre os pacientes que não responderam no $VEF_1$, o parâmetro com maior número de respondedores foi o VR, seguido pela GVA/VP, CI e CVF.

- Não houve diferença clínica entre os pacientes que responderam e aqueles que não responderam no $VEF_1$;

- A análise de volumes estáticos e resistência / condutância das vias aéreas muito têm a acrescentar na avaliação da resposta ao broncodilatador, quando comparadas à análise apenas dos fluxos expiratórios: 89,8% dos pacientes têm resposta a algum parâmetro testado, enquanto apenas 31% têm resposta no $VEF_1$. Apenas 10,2% dos pacientes não responderam em nenhum parâmetro.

# 7 - BIBLIOGRAFIA

# 7 - B I B L I O G R A F I A

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 1107-1136, 1995.

2. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, n. 5, p. S77- S121, 1995.

3. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 159, p. 1666-1682, 1999.

4. ANTHONISEN, N. R.; WRIGHT, E. C. and The IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, v. 133, p. 814-819, 1986.

5. ANTHONISEN, N. R.; CONNETT, J. E.; KILEY, J. P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA,* v. 272, p. 1497-1505, 1994.

6. BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, v. 343, n. 4, p. 269-280, 2000.

7. BARNES, P. J.; DRAZEN, J. M.; RENNARD, S.; THOMSON, N. C. *Barnes: Asthma and COPD basic mechanisms and clinical management.* 1. ed. S. l. Elsevier, p. 448-452, 2002.

8. BELMAN, M. J.; BOTNICK; W. C.; SHIN J. W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 153, p. 967-975, 1996.

9. BERGER, R.; SMITH, D, Acute postbronchodilator changes in pulmonary function parameters in patients with chronic airways obstruction. *Chest*, v. 93, p. 541-546, 1988.(A)

10. BERGER, R.; SMITH, D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable “fixed” airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*, v. 138, p. 624-629, 1988.(B)

11. BUIST, A. S.; VOLLMER, W. M. Smoking and other risk factors. In: Murray JF E Nadel JA. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 1259-1287.

12. BURGE, P. S; CALVERLEY, P. M. A.; JONES, P. W. *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, v. 320, p. 1297-1303, 2000.

13. BURGE, S. Should inhaled corticosteroids be used in the long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Drugs*, v. 61, v. 11, p. 1535-1544, 2001.

14. BURROWS, B.; KASIK, J. E.; NIDEN, A. H. et al. Clinical usefulness of the single-breath pulmonary diffusion capacity test. *Am Rev Respir Dis*, v. 84, p. 789-806, 1961.

15. BUTLER, J.; CARO, C.; ALKALER, R.; DUBOIS, A. B. Physiological factorsaffecting airway resistance in normal subjects and in patients with obstructive airways disease. *J Clin Invest,* v. 39, p. 584-591, 1960.

16. CELLI, B. R. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest*, v. 117, n. 2 S, p. 15S-9S, 2000.

17. CELLI, B.; ZUWALLACK, R.; WANG. S.; KESTEN, S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*, v. 124, p. 1743-1748, 2003.

18. CERVERI, I.; PELLEGRINO, R.; DORE, R. *et al.* Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD *J Appl Physiol*, v. 88, n 6, p. 1989-1995, 2000.

19. CONNELLAN, S. J.; GOUGH, S. E. The effects of nebulized salbutamol on lung function and exercise tolerance in patients with severe airflow obstruction. *Br J Dis Chest*, v. 76, p. 135-142, 1982.

20. CROXTON, T. L.; WEINMANN, G. G.; SENIOR, R. M. *et al.* Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities *Am J Respir Crit. Care Med*, v. 167, p. 1142-1149, 2003.

21. DAYAL, H. H.; KHUDER, S.; SHARRAR, R.; TRIEFF, N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res*, v. 65, p. 161-171, 1994.

22. DENNIS, R.; MALDONADO, D.; NORMAN, S. *et al*., Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest,* v. 109, p. 115-119, 1996.

23. DIAZ, P. T.; CLANTON, T. L.; PACHT, E. R. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med,* v. 116, p. 124-128, 1992.

24. DUBOIS, A. B.; BOTELHO, S. Y.; COMROE, J. H. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest*, v. 35, p. 327-335, 1956.

25. ELIASSON, O.; DEGRAFF JR, A. C. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis*, v. 132, p. 458-864, 1895.

26. EVALD, T.; KEITTELMANN, J. H.; SINDRUP, J. H. *et al.* The effect of inhaled terbutaline on $FEV_1$, FVC, dyspnoea and walking distance in patients with chronic obstructive lung disease. *Respiratory Medicine*, v. 86, p. 93-96, 1992.

27. FEINLEIB, M; ROSENBERG, H. M.; COLLINS, J. G. *et al*. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis*, v. 140, p. S9-S18, 1989.

28. GIMENO, F.; POSTMA, D. S.; VON ALTENA, R. Plethysmographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with clinical emphysema. *Chest*, v. 104, p. 467-470, 1993.

29. GIRARD, W. M.; LIGHT, R. W. Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilator? *Chest*, v. 84, p. 81-89, 1983.

30. GOLDMAN, H.; BECKLAKE, M. R. Respiratory function tests – normal values at mean: altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc*, v. 79, p. 457-467, 1959.

31. GUYATT, G. H.; TOWNSEND, M.; NOGRAD, S. *et al*. Acute response to bronchodilator: an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Inter Med*, v. 148, p. 1949-1952, 1988.

32. HANSEN, E. F.; PHANARETH, K.; LAURSEN, L. C. *et al.* Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 159, p. 1267-1271, 1999.

33. HARF, A. How to express the reversibility of bronchial obstruction? *Eur Respir J*, v. 5, p. 919-920, 1992.

34. HAY, J. G.; STONE, P.; CARTER, J. *et al.* Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, v. 5, p. 659-664, 1992.

35. HOGG, J. C.; MACKLEM, P. T.; THURLBECK, W. M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J* Med, v. 278, p. 1355-1360, 1968.

36. HOLT, P. G. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax,* V. 42, P. 241-249, 1987.

37. HUGHES, J. M. B.; PRIDE, N. B. *Lung function tests: Physiological principles and clinical applications*. 1 ed. London: W. B. Saunders, 1999.

38. KROWKA, M. J.; ENRIGHT, P. L.; RODARTE, J. R.; HYATT, R. E. Effect of effort on measurement of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis*, v. 136, p. 829-833, 1987.

39. LEOPOLD, J. G.; GOEFF, J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax,* v. 12, p. 219-235, 1957.

40. LEUENBERGER, P.; SCHWARTZ, J.; ACKERMANN-LIEBRICH U. *et al*: Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med*, V. 150, P. 1222-1228, 1994.

41. LIGHT, R. W.; CONRAD, A. S.; GEORGE, R. B. The one best test for evaluating effects of bronchodilator therapy. *Chest*, v. 72, n. 4, p. 512-516, 1977.

42. LLOYD JR, T. C.; WRIGHT, G. W. Evaluation of methods used in detecting changes in airway resistance in man *Am Rev Respir Dis*, v. 87, p. 529-537, 1963

43. MAHLER, D. A.; MATTHAY, R. A.; SNYDER, P. E. *et al.* Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis*, v. 131, p. 22-25, 1985.

44. MCGAVIN, C. R.; ARTVINLI, M.; NAOE, H. *et al.* Dyspnoea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ*, v. 2, p. 241-243, 1978.

45. MEAD, J.; TURNER, J. M.; MACKLEM, P. T.; LITTLE, J. B. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol,* v. 22, p. 95-108, 1967.

46. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*, v. 1, p. 681-686, 1891.

47. MENEZES

48. MORRIS, J. F.; KOSKI, A.; JOHNSON, L. C. Spirometric standards for healthing nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis*, v. 103, p. 57-67, 1971.

49. MULLEN, J. B.; WRIGHT, J. L.; WIGGS, B. R. *et al.* Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *BMJ (Clin Res Ed), v. 291, p. 1235-1239,* 1985.

50. NAKAMURA, Y.; ROMBERGER, D. J.; TATE, L*. et al*. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Respir Crit Care Med,* v. 151, p. 1497-1503, 1995.

51. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statistics; 1995. Publicação N$^{o}$. 96-1527.

52. NATIONAL EMPHYSEMA TREATMENT TRIAL RESEARCH GROUP. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, v. 348, p. 2059-2073, 2003.

53. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1998. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi>

54. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Chronic obstructive pulmonary disease: Data fact sheet: Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2003. Publicação Nº. 03-5229. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi>

55. NEWTON, M. F.; O'DONNELL, D. E.; FORKERT, L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*, v. 121, p. 1042-1050, 2002.

56. NIEWOEHNER, D. E.; KLEINERMAN, J.; RICE, D. B. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J* Med, v. 291, p. 755-758, 1974.

57. NOCTURNAL OXYGEN THERAPY TRIAL GROUP, Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive ling disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*, v. 93, p. 391-398, 1980.

58. O'DONNELL, D. E.; LAM, M.; WEBB, K. A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 158, p. 1557-1565, 1998.

59. O'DONNELL, D. E.; LAM, M.; WEBB, K. A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 160, p. 542-549, 1999.

60. O'DONNELL, D.E.; FORKERT, L.; WEBB, K. A. Evaluation of bronchodilator response in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J*, v. 18, n. 6, p. 914-920, 2001.

61. ORIE, N.G.M.; SLUITER, H.J.; DE VREIS, K. *et al*. The host factor in bronchitis. In: ORIE, N.G.M.; SLUITER, H.J. *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum; 1961, p. 43-59.

62. O'SHAUGHNESSY, T, C.; ANSARI, T. W.; BARNES, N. C.; JEFFERY P. K. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med,* v. 155, p. 852-857, 1997.

63. PAUWELS, R. A.; CALVERLEY, P. M. A.; JENKINS, C. R.; HURD, S. S., on behalf of the GOLD Scientific Committee, NHLBI/WHO. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, p. 1256-76, 2001.

64. PAUWELS, R. A.; LÖFDAHL, C.; LAITINEN, L. A. *et al*., for the European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med*, v. 340, p. 1948-1953, 1999.

65. PEINADO, V. I.; BARBERA, J. A.; ABATE, P. *et al.* Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* v. 159, p. 1605-1611, 1999.

66. PELLEGRINO, R.; RODARTE, J. R.; BRUSASCO, V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest*, v. 114, n. 6, p. 1607-1612, 1998.

67. PEREZ-PADILLA, R.; REGALADO, U.; VEDAL, S. *et al.* Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in mexican women. *Am J Respir Crit CareMed,* v. 154, p. 701-706, 1996.

68. POTTER, W. A.; OLAFSSON, S.; HYATT, R. E. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest*, v. 50, p. 910-919, 1971.

69. PRIDE, N. B.; BURROWS, B. Development of impaired lung function: natural history and risk factors. In: CALVERLEY, P. M.; PRIDE, N. B. *Chronic obstructive lung disease.* London and Glasgow: Chapman and Hall Medical; 1995. p. 69-71.

70. RAMSDELL, J. W.; TISI, G. Determination of bronchodilation in the clinical pulmonary function laboratory. *Chest*, v. 76, p. 622-628, 1979.

71. REDDY, R.; COOK, T.; TENHOLDER, M. F. Bronchodilatation and the inspiratory flow volume curve. *Chest*, v. 110, p. 1226-1228, 1996.

72. REID, L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax,* v. 15, p. 132-141, 1960.

73. REPINE, J. E.; BAST, A.; LANKHORST, I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med,* v. 156, p. 341-357, 1997.

74. RODRIGUES JR, R.; PEREIRA, C. A. C. Resposta a broncodilatador na espirometria: que parâmetros e valores são clinicamente relevantes em doenças obstrutivas? *J Pneumol*, v. 27, n. 1, p. 35-47, 2001.

75. RUPPEL, G. L. *Manual of pulmonary function testing*. 7 ed. Saint Louis: Mosby, 1998.

76. SAMET, J. M.; MARBURY, M.; SPENGLER, J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis,* v. 136, p. 1486-1508, 1987.

77. SENIOR, R. M.; SHAPIRO, S. D. Chronic Obstructive Lung Disease: epidemiology, pathophisiology and pathogenesis. In: FISHMAN, A. P. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3. ed. New York: McGraw Hill, 1998. p. 659-681.

78. SHIM, C. Response to bronchodilators. In: MAHLER, D. A. *Clinics in Chest Medicine*: *Pulmonary Function Testing*, v. 10, n. 2, 1989. p. 155-164.

79. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*, v. 28, n. S3, p. 1-82, 2002.

80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol*, v. 26, n. 1S, p. S1-S52, 2000.

81. SPEIZER, F. E. The rise in chronic obstructive disease mortality: overview and summary. *Am Rev Respir Dis,* v. 140, p. S106-S107, 1989.

82. STRACHAN, D.P. Epidemiology: a British perspective. In: Calverley, P.M.A, Pride NB. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995. p. 47-67.

83. STUBBING, D. G.; PENGELLY, L. D.; MORSE, J. L. C. *et al*. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol,* v. 49, p. 511-515, 1980.

84. SULLIVAN, S. D.; RAMSAY, S. D.; LEE, T. A. The economic burden of COPD. *Chest*, v. 117, p. 5S-9S, 2000.

85. TAGER, I. B.; SEGAL, M. R.; SPEIZER, F. E.; WEISS, S. T. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*, v. 138, p. 837-849, 1988.

86. TANTUCCI, T.; DUGUET, A.; SIMILOWSKI, T. *et al*. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*, v. 12, p. 799-804, 1998.

87. THOM, T.J. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis*, v. 140, p. S27-S34, 1989.

88. VAN GRUNSVEN, P. M.; VAN SCHAYCK, C. P.; DERENNE, J. P. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic pulmonary diseases: a meta-analysis. *Thorax*, v. 54, p. 7-14, 1999.

89. VAN NOORD, J. A.; SMEETS, J.; CLEMENT, J. et al. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 150, p. 551-554, 1994.

90. VESTBO, J.; SORENSEN, T.; LANGE, P. *et al*. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, v. 353, p. 1819-1823, 1999.

91. WARD, M. F.; ROUSSOS, C.; MACKLEM, P. T. Respiratory Mechanics In: MURRAY J. F.; NADEL, J. A. *Textbook of Respiratory Medicine.* 2 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. p. 90-103.

92. WATANABE, S.; RENZETTI JR, A. D.; BEGIN, R. *et al*. Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol: I. Normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*, v. 109, p. 530-537, 1974.

93. WEIR, D. C.; BURGE, P. S. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax*, v. 46, p. 43-45, 1991.

94. WRIGHT, J. L.; LAWSON, L.; PARE, P. D. *et al*. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis,* v. 128, p. 702-707, 1983.

95. XU, X.; WEISS, S. T.; RIJCKEN, B.; SCHOUTEN, J. P. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J*, v. 7, p. 1056-1061,1994.

96. YAN, S. Sensation of inspiratory difficulty during inspiratory threshold and hyperinflationary loadings: effect of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 160, p. 1544-1549, 1999.

97. YAN, S.; KAMINSKI, D.; SLIWINSKI, P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 156, p. 55-59, 1997.

98. ZIELINSKI, J.; TOBIASZ, M.; HAWRYLKIEWICZ, I. *et al*. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*, v. 113, p. 65-70, 1998.