



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Gerusa Maritimo da Costa

Efeito do uso de salbutamol nas propriedades mecânicas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis, tabagistas e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica

Rio de Janeiro

2012

Gerusa Maritimo da Costa

Efeito do uso de salbutamol nas propriedades mecânicas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis, tabagistas e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.



Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo

Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C837 Costa, Gerusa Marítimo da.

Efeito do uso da salbutamol nas propriedades mecânicas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis, tabagistas e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica / Gerusa Maritimo da Costa. – 2012. 97 f. : il.

Orientador: Pedro Lopes de Melo.
Coorientador: Agnaldo José Lopes.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Pulmões – Doenças – Teses. 2. Mecânica respiratória – Teses. 3. Doença pulmonar obstrutiva crônica – Teses. 4. Broncodilatadores – Teses. 5. Espirometria – Teses. 6. Testes de função respiratória. I. Melo, Pedro Lopes de II.Lopes, Agnaldo José. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV Título.

CDU 616.24

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Gerusa Maritimo da Costa

Efeito do uso de salbutamol nas propriedades mecânicas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis, tabagistas e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 27 de novembro de 2012.

Orientador:

Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes (Coorientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Rodolfo Acatauassú Nunes
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Cristina Márcia Dias
Centro Universitário Augusto Motta

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

À todos os pacientes.

AGRADECIMENTOS

À Deus e minha família.

À Agnaldo José Lopes – orientador e amigo, que me guiou por este caminho e acreditou no nosso trabalho.

Ao meu grande amigo, Alvaro Camilo, pelo empenho e dedicação em me ajudar a concretizar este trabalho.

À Pedro Lopes de Melo, mestre e amigo, pela paciência e confiança, apoio e reflexões críticas.

Aos professores da UERJ e amigos que foram como irmãos, através da presença segura, competente e estimulante.

Ainda que eu ande pelo vale da sombra morte,
não temerei mal nenhum,
porque tu senhor estás comigo;
Salmo de Davi (Salmo 23)

RESUMO

COSTA, Gerusa Maritimo. *Efeito do uso de salbutamol nas propriedades mecânicas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis, tabagistas e portadores de DPOC*. 2012. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

A doença pulmonar obstrução crônica (DPOC) é caracterizada pela limitação de fluxo parcialmente reversível, classificada por níveis de obstrução pós-broncodilatador. Há várias evidências de que o FEV₁ sozinho não é capaz de mostrar a broncodilatação de pacientes com DPOC, mesmo naqueles que apresentam melhora clínica. A técnica de oscilações forçadas (TOF) tem mostrado alta sensibilidade na detecção precoce de alterações mecânicas na DPOC, contudo o efeito broncodilatador na impedância respiratória de pacientes com DPOC ainda não está esclarecido. Objetiva avaliar a utilidade da TOF nos diferentes estágios de obstrução das vias aéreas; (2) avaliar a resposta da impedância respiratória ao salbutamol em indivíduos saudáveis ao exame espirométrico e pacientes com DPOC em diferentes graus de gravidade. Foram avaliados 25 indivíduos saudáveis sem história de tabagismo, 24 tabagistas e 151 pacientes com DPOC classificados em graus I, II, III e IV. Todos os sujeitos foram avaliados pela TOF seguida da espirometria, antes e após o uso do salbutamol spray. As curvas de resistência e reatância demonstraram alteração em todos os estágios de obstrução das vias aéreas após o uso do salbutamol. O grupo de risco apresentou alterações mecânicas semelhantes ao grupo leve (p=ns). Os parâmetros R₀, R_m, C_{rs,dyn} e Z_{4Hz} apresentam desempenho diagnóstico adequado (AUC > 0,85) em todos os estágios de gravidade da doença. Todos os parâmetros de TOF e espirometria apresentaram diminuição após uso do salbutamol. Os indivíduos saudáveis apresentaram uma pequena diminuição comparada aos subgrupos de DPOC. A variação em termos absolutos da ΔZ_{4Hz} e das derivadas da resistência, ΔR_0 , ΔR_m , ΔS , apresentaram variação significativa (p<0,0001, p<0,003; p<0,04; p<0,0002, respectivamente) com o aumento da obstrução brônquica. Nas derivadas da reatância o ΔX_m aumentou com a gravidade da doença (p<0,0002). Por outro lado, a $\Delta C_{rs,dyn}$ não demonstrou diferença significativa com a gravidade da DPOC. Em termos percentuais os parâmetros da TOF apresentaram variação expressiva em $\Delta R_m\%$ (p<0,02), $\Delta S\%$ (p<0,02) e $\Delta X_m\%$ (p<0,004) com o aumento da obstrução nas vias aéreas. Por outro lado, $\Delta R_0\%$, $\Delta C_{rs,dyn}\%$ e $\Delta Z_{4Hz}\%$ não variaram entre os estágios da DPOC. A associação entre a broncodilatação nas vias aéreas e a impedância pulmonar foi fraca entre ΔX_m vs ΔFVC (r=0,32, p<0,0001) e $\Delta Z_{4Hz}\%$ vs $\Delta FEV_1\%$ vs $\Delta FVC\%$ (r=0,28, p<0,0005; r=0,29, p<0,0003, respectivamente). A TOF é útil na avaliação das alterações mecânicas nos diferentes níveis de obstrução das vias aéreas na DPOC. Demonstramos o benefício da medicação broncodilatadora, quantificando a melhora da ventilação através da TOF. A impedância respiratória diminui em todos os estágios da DPOC, o estágio leve melhorou tanto quanto o estágio muito grave. Isto sugere que a medida da impedância pulmonar não é dependente do volume como ocorre na espirometria e que a broncodilatação ocorre em todas as fases da progressão da DPOC.

Palavras-chave: Impedância. Mecânica respiratória. DPOC. Broncodilatação.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by partially reversible flow limitation, classified by the post-bronchodilator level of airway obstruction. There is abundant evidence that FEV1 alone is not able to show bronchodilation in COPD patients, even in patients with clinical improvement. The forced oscillation technique (FOT) has shown high sensitivity for early detection of mechanical changes in COPD. However, the bronchodilator effect on respiratory impedance is still unclear. Objective to evaluate the utility of FOT in the diagnosis of different stages of airway obstruction, (2) to investigate the response to salbutamol in healthy, smoking and COPD patients in different degrees of severity. We evaluated 25 healthy subjects with no history of smoking, 24 smokers and 151 COPD patients classified into grades I, II, III and IV of severity. All subjects were assessed by the FOT followed by spirometry before and after the use of salbutamol spray. The resistance and reactance curves showed change at all stages of airway obstruction after the use of salbutamol. The smoking group showed similar mechanical changes to the mild group ($p=ns$). The parameters R_0 , R_m , $C_{rs,din}$ and Z_{4Hz} presented adequate diagnostic accuracy ($AUC>0.85$) in all stages of disease severity. All FOT and spirometry parameters showed decreased after salbutamol use. Healthy individuals showed a small decrease compared with the subgroups of COPD. The variations of the impedance module (ΔZ_{4Hz}) and resistance parameters, (ΔR_0 , ΔR_m , Δs) were significant ($p<0.0001$, $p<0.003$, $p<0.04$ and $p<0.0002$, respectively) with increased bronchial obstruction. Mean reactance (ΔX_m) increased with disease severity ($p<0.0002$). The $\Delta C_{rs,dyn}$ showed no significant change with the severity of COPD. In percentage terms, FOT parameters showed significant variation in $\Delta R_m\%$ ($p<0.02$), Δs ($p<0.02$) and $\Delta X_m\%$ ($p<0.004$) with increased airway obstruction. $\Delta R_0\%$, $\Delta C_{rs,dyn}\%$ and $\Delta Z_{4Hz}\%$ did not vary between different stages of COPD. The association between bronchodilation in the airways and lung impedance was weak between ΔX_m vs ΔFVC ($r=0.32$, $p<0.0001$) and $\Delta Z_{4Hz}\%$ vs $\Delta FEV_1\%$ vs $\Delta FVC\%$ ($r=0.28$, $p<0.0005$, $r=0.29$, $p<0.0003$, respectively). The FOT is useful in the evaluation of the mechanical changes at different levels of airway obstruction in COPD. We demonstrate the benefit of a bronchodilator, quantifying the improvement of ventilation through the FOT. The respiratory impedance decreases in all stages of COPD. This suggests that the impedance changes are not dependent on lung volume as in spirometry and that bronchodilation occurs at all stages of the progression of COPD.

Keywords: Impedance. respiratory mechanics. COPD. Bronchodilation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curvas de resistência – Rsr e reatância – Xsr do sistema respiratório em função da frequência.	45
Figura 2 - Comparação dos valores de resistência no intercepto.....	46
Figura 3 - Comparação dos valores de resistência média.	47
Figura 4 - Comparação dos valores de inclinação da curva de resistência.	48
Figura 5 - Comparação dos valores de reatância média.....	49
Figura 6 - Comparação dos valores de complacência dinâmica	50
Figura 7 - Comparação dos valores de impedância do sistema respiratório	51
Figura 8 - Curvas ROC (Receiver operating characteristic) da Z4Hz.....	52
Figura 9 - Resistência no intercepto zero antes e depois do salbutamol ..	58
Figura 10 - Resistência média antes e depois do salbutamol	59
Figura 11 - Inclinação da reta de resistência antes e depois do salbutamol	60
Figura 12 - Reatância média	61
Figura 13 - Complacência dinâmica antes e depois do salbutamol	62
Figura 14 - Impedância em 4 Hz antes e depois do salbutamol.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características biométricas e espirométricas dos indivíduos.	43
Tabela 2 - Valores do teste de diagnóstico dos parâmetros derivados da impedância respiratória	53
Tabela 3 - Dados espirométricos basais e pós-broncodilatação e variações em termos absolutos e percentuais.....	55
Tabela 4 - Valores absolutos da diferença resistiva e reativa da impedância respiratória	57
Tabela 5 - Associação entre a broncodilatação das vias aéreas e a Impedância pulmonar	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC –	<i>Area under curve</i>
BD –	Broncodilatador
C –	Controle
CI –	Capacidade inspiratória
CPT –	Capacidade pulmonar total
Csr, din –	Complacência dinâmica do sistema respiratório
CVF –	Capacidade vital forçada
DP –	Desvio padrão
DPOC –	Doença pulmonar obstrutiva crônica
GOLD –	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HD –	Hiperinsuflação dinâmica
LFE –	Limitação ao fluxo expiratório
ns –	Não significativo
OMS –	Organização mundial de saúde
p –	Nível de significância estatística
r –	Coefficiente de correlação
R –	Risco
R0 –	Resistência no intercepto zero
Rm –	Resistência média
S –	Inclinação da reta de resistência
SUS –	Sistema único de saúde
TOF –	Técnica de oscilações forçada
VEF ₁ –	Volume expirado forçado no primeiro segundo
VR –	Volume residual
Xm –	Reatância média
Z4Hz –	Impedância respiratória em 4Hz

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$ Maior que

\geq Maior ou igual que

$<$ Menor que

\leq Menor ou igual que

\pm Mais ou Menos

Δ Variação

μ Micro

g Grama

β Beta

® Registro

ω ómega

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO TEÓRICA	24
1.1	Tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica	24
1.2	Fenótipos da DPOC	25
1.2.1	<u>Bronquite Crônica</u>	25
1.2.2	<u>Enfisema</u>	26
1.2.3	<u>Exacerbação</u>	26
1.3	Alterações da mecânica pulmonar	27
1.3.1	<u>Limitação ao fluxo aéreo</u>	28
1.3.2	<u>Hiperinsuflação</u>	29
1.3.3	<u>Impedância Pulmonar</u>	29
1.4	Classificação da doença pulmonar obstrutiva crônica	31
1.5	Broncodilatação	32
1.6	Testes de Função Pulmonar	33
1.6.1	<u>Medida dos volumes dinâmicos</u>	33
1.6.2	<u>Medidas de resistências, complacência e homogeneidade</u>	33
1.6.3	<u>Prova Broncodilatadora</u>	34
2	METODOLOGIA	36
2.1	Delineamento do estudo	36
2.1.1	<u>Recrutamento e Considerações éticas</u>	36
2.1.2	<u>Crterios de inclusão e exclusão</u>	36
2.1.3	<u>Calculo Amostral</u>	37
2.2	Protocolo de realização dos ensaios	37
2.2.1	<u>Técnica de oscilações forçadas (TOF)</u>	38
2.2.2	<u>Espirometria</u>	39
2.2.3	<u>Prova Broncodilatadora com o Salbutamol</u>	39
2.3	Processamento, análise estatística e apresentação dos resultados	40
3	RESULTADOS	42
3.1	Características da amostra dos grupos controle, risco e DPOC classificados pela espirometria	42

3.2	Uso da TOF para identificação das alterações mecânicas pelo critério GOLD	44
3.2.1	<u>Curvas de resistência e reatância pré e pós broncodilatação</u>	44
3.2.2	<u>Alterações dos parâmetros resistivos e reativos pelo critério de obstrução GOLD</u>	46
3.2.2.1	Parâmetros resistivos	46
3.2.2.2	Parâmetros reativos	49
3.2.2.3	Módulo da impedância do sistema respiratório	51
3.2.3	<u>Acurácia diagnóstica em pacientes classificados pelo GOLD</u>	52
3.3	Variações espirométricas e oscilométricas em termos absolutos e percentuais nos estágios da DPOC após broncodilatação	54
3.3.1	<u>Variações espirométricas</u>	54
3.3.2	<u>Variações oscilométricas</u>	56
3.3.2.1	Variações oscilométricas em termos absolutos.....	56
3.3.2.2	Variações oscilométricas em termos percentuais	58
3.3.3	<u>Relação da resposta broncodilatadora entre volumes e impedância</u>	64
4	DISCUSSÃO	66
4.1	Característica amostral dos grupos classificados pelo critério GOLD	66
4.2	Uso da TOF para identificação das alterações mecânicas pelo critério GOLD	67
4.2.1	<u>Curvas de resistência e reatância pré e pós broncodilatação</u>	67
4.2.1.1	Resistência.....	67
4.2.1.2	Reatância	68
4.2.2	<u>Alterações dos parâmetros resistivos e reativos pelo critério de obstrução GOLD</u>	69
4.2.2.1	Parâmetros resistivos	70
4.2.2.2	Parâmetros reativos	72
4.2.2.3	Módulo da impedância do sistema respiratório	73
4.2.3	<u>Acurácia dos parâmetros da TOF pelo critério GOLD</u>	74
4.3	Variações espirométricas e oscilométricas em termos absolutos e percentuais nos estágios da DPOC após broncodilatação	75
4.3.1	<u>Variações espirométricas</u>	75
4.3.2	<u>Variações oscilométricas</u>	77

4.3.2.1	Variações dos parâmetros resistivos.....	77
4.3.2.2	Variações dos parâmetros reativos	79
4.3.2.3	Variações do módulo da impedância do sistema respiratório	81
4.3.3	<u>Relação da resposta broncodilatadora entre volumes e impedância</u>	82
5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	83
6	CONCLUSÕES	84
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXO A – Termo de Consentimento livre e esclarecido para participação em investigação clínica	95
	ANEXO B – Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	97

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um importante problema de saúde pública em todo mundo e com tendência a piorar no futuro. Ainda não se conhece a real prevalência em nosso meio, tornando-se um grande problema epidemiológico. Até hoje, a DPOC permanece relativamente desconhecida ou ignorada pela sociedade. Tendo como principal fator de risco, o cigarro, este fator é responsável por cerca de 90% dos casos nos países desenvolvidos (Costa et al., 2008).

Os primeiros sinais da DPOC ocorrem depois de anos do início do tabagismo, mas a tosse e a produção de muco são geralmente ignoradas pelo fumante e, frequentemente, também pelos seus médicos, considerando-os normais para um fumante. A detecção precoce da DPOC ainda permanece um desafio porque os exames geralmente utilizados na rotina clínica não conseguem diagnosticar a doença. Isto ocorre devido a grande capacidade de reserva dos pulmões, de modo que os sintomas se tornam relevantes apenas numa fase tardia da DPOC, quando a capacidade respiratória fica bastante comprometida e a dispneia aos pequenos esforços aparece. Assim, no estado atual da arte, a intervenção mais efetiva é a interrupção do tabagismo, preferivelmente na fase precoce, evitando a evolução da doença (van Schayck *et al.*, 2002).

Os pacientes com DPOC são heterogêneos em seu prognóstico e resposta ao tratamento. Ao contrário de muitas outras doenças, a heterogeneidade da DPOC está apenas começando a ser descrita. Uma série de grandes estudos clínicos financiados pelo *National Institutes of Health* nos EUA tem buscado aperfeiçoar a classificação de DPOC. Baseado no diagnóstico preciso de subtipos da enfermidade, novos tratamentos podem ser mais eficazmente desenvolvidos e implementados. As implicações clínicas de uma melhor compreensão da heterogeneidade da DPOC será responsável por um melhor atendimento e resultados mais benéficos para estes pacientes, que dependem de maior exatidão do diagnóstico e administração seletiva de tratamento (Rennard, 2011).

Epidemiologia e custo sócioeconômico

Geralmente a DPOC está associada à exposição progressiva a partículas ou gases nocivos, que causam uma resposta inflamatória anormal dos pulmões com progressão lenta e ausência de sintomas, resultando em seu subdiagnóstico numa fase inicial (Hvidsten *et al.*, 2010). Pode-se atribuir a maioria dos casos ao tabagismo. Atualmente um terço da população mundial acima de 15 anos e aproximadamente um quinto de toda população mundial compõe-se de tabagistas, totalizando 1,1 bilhões de fumantes, sendo que 800 milhões se encontram em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. Embora ainda exista uma predominância no sexo masculino, nas últimas décadas o número de mulheres tabagistas cresceu muito em todo o mundo (Jardim e Nascimento, 2010).

A associação latino-americana de tórax, em 2004, realizou um estudo que estimou a prevalência em grandes capitais da América Latina, denominado Projeto Platino. De acordo com dados espirométricos, a prevalência no Brasil foi de 15,8% na população com idade igual ou superior a 40 anos, resultando em 6.900.000 indivíduos com DPOC (Menezes *et al.*, 2005). Pelos dados do Ministério da Saúde (DATASUS), a DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, em maiores de 40 anos, com 196.698 internações em 2003 e gasto aproximado de 72 milhões de reais, além de repetidos atendimentos em emergências e atendimentos ambulatoriais (Jardim e Nascimento, 2010).

O custo sócio-econômico aumenta com a redução da produtividade e antecipação de aposentadoria e benefícios, o que coloca a DPOC entre as doenças que mais gera despesas elevadas para o governo e a sociedade. Comparando os estágios de gravidade da DPOC, os custos diretos com a saúde, em uma coorte de 413 pacientes, nos Estados Unidos da América, com esta doença, foram distribuídos nos seguintes estágios: \$1.681 para o estágio I, \$5.037 para o estágio II e \$10.812 para o estágio III. Estes dados demonstram que o custo do tratamento da DPOC varia com a gravidade da doença, seja com o paciente tratado no hospital ou em casa. Portanto, o encargo da doença para a sociedade é alto e está associado aos cuidados hospitalares, medicações e oxigenoterapia, sendo o custo social do paciente grave 4 a 17 vezes mais alto do que aquele com grau leve da enfermidade (Halpin e Miravittles, 2006).

A redução dos encargos da DPOC requer primeiramente a interrupção do tabagismo, que seria suficiente para diminuir drasticamente o número de casos da doença. Além disso, também é necessária a reavaliação dos testes de diagnóstico, bem como aperfeiçoar as modalidades de tratamento. Certamente, existe a necessidade de padronizar a definição, possibilitando a comparação entre as diferentes intervenções nos diversos estágios da doença, sendo estes fatores primordiais para a redução da prevalência, morbidade e mortalidade da DPOC.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 210 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de DPOC. Mais de 3 milhões de pessoas morreram por esta enfermidade em 2005 (5% do total das doenças registradas). A OMS estima que, em 2030, a DPOC seja a causadora de 7,8% de todas as mortes. Segundo esta mesma estimativa, 27% das mortes estarão relacionadas ao cigarro, sendo apenas superada pelo câncer (33%) e pelas enfermidades cardiovasculares (29%) (Martin-Escudero, 2010).

Alterações morfofisiopatológicas e mecânicas

A DPOC é caracterizada pela progressiva limitação ao fluxo aéreo, que pode ser parcialmente reversível e que causam pequenas lesões no epitélio das vias aéreas. Nos últimos anos, tem sido considerada uma doença heterogênea por apresentar dois mecanismos fisiopatológicos distintos. Morfologicamente, o fenótipo da DPOC está relacionado com as lesões anatômicas de parênquima (enfisema) e brônquios (bronquite), que podem coexistir em diferentes proporções, interagir e contribuir para limitação ao fluxo aéreo (Sturton *et al.*, 2008).

Estudos recentes reconhecem que as mudanças na estrutura e função das pequenas vias aéreas (< 2 mm de diâmetro) desempenham um papel importante na limitação ao fluxo aéreo na DPOC. O aumento da espessura da parede das pequenas vias aéreas causa diminuição do seu lúmen, que ainda podem ser ocluídas por muco e ou exsudado inflamatório (bronquite crônica). O alargamento dos espaços distais aos bronquíolos terminais, com destruição da parede alveolar e fibrose, característica do enfisema, contribui para a redução do fluxo total através da limitação elástica que auxilia na expulsão do ar dos pulmões. Isto ocasiona aumento da resistência periférica, aprisionamento aéreo (*air trapping*), hiperinsuflação e dispneia (Haruna *et al.*, 2010).

As propriedades mecânicas do tecido pulmonar são determinantes do comportamento geral da mecânica do sistema respiratório, contribuindo significativamente para as propriedades elásticas e dissipativas (resistivas) do pulmão. De fato, as propriedades dissipativas do tecido pulmonar são os principais determinantes da resistência pulmonar dentro da faixa de frequência respiratória (Faffe e Zin, 2009).

A heterogeneidade da ventilação está presente em pulmões normais e aumenta na doença que afeta principalmente as estruturas anatômicas, incluindo as grandes vias aéreas centrais até a região sub-acinar (Wellman *et al.*, 2012). No processo patogênico da DPOC, a destruição do parênquima pulmonar e as alterações das pequenas vias aéreas têm sido implicadas em alterações na distribuição de ventilação regional.

As interações entre os diversos elementos constitutivos da mecânica pulmonar, como vias aéreas e parênquima, resultam em mudanças do espectro de impedância mecânica dos pulmões e do sistema respiratório total, sendo esta medida por meio de técnicas oscilações forçadas (TOF) (Kaczka *et al.*, 2011). O espectro de impedância do pulmão tem se mostrado extremamente sensível a diversas alterações da função pulmonar, particularmente no que diz respeito à heterogeneidade da distribuição das propriedades mecânicas (Lundblad, 2007).

Em pacientes com DPOC, as alterações na mecânica ventilatória podem ser resultantes do menor recuo elástico (hiperinsuflação estática) ou diminuição do fluxo expiratório (hiperinsuflação dinâmica). A hiperinsuflação pode representar a maior causa dos sintomas respiratórios e do aumento do volume pulmonar, sendo este o fator limitante no paciente com DPOC em termos de dispneia, independentemente do estágio de gravidade.

Aspectos do uso do salbutamol na DPOC

Dentre as atuais opções de tratamento para DPOC, se encontram os broncodilatadores β_2 -adrenérgicos agonistas e os antagonistas muscarínicos para o alívio sintomático e os corticosteróides para o controle da doença.

O salbutamol é um β_2 -adrenérgico agonista de ação imediata no nível celular. Age estimulando os receptores β_2 -adrenérgicos no músculo liso e em outras células das vias aéreas através do aumento da adenosina-cíclico-monofosfato, resultando

em broncodilatação. Estes β_2 -agonistas desempenham um papel central no tratamento da dispneia em pacientes com DPOC (Patel e Thomson, 2012). O significado de outros efeitos acerca da broncodilatação ainda é incerto. Entretanto, o tratamento tem sido capaz de modificar a função pulmonar de forma efetiva, prevenir e controlar os sintomas, reduzir a frequência e gravidade das exacerbações agudas e melhorar a qualidade de vida. Os ensaios farmacológicos também tem demonstrado a importância da diminuição da hiperinsuflação dinâmica, resultando no impacto sobre a mortalidade e a taxa de declínio da função pulmonar (Celli *et al.*, 2008).

Diagnóstico e Classificação da DPOC

O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) dos EUA e a Organização Mundial de Saúde (OMS) promoveram o projeto denominado Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) com o objetivo de aprimorar o diagnóstico, determinar fatores prognósticos e classificações reproduzíveis, identificar e otimizar agentes terapêuticos, bem como estimular a educação médica com relação à DPOC. O uso recente desse consenso tem facilitado a comparação dos resultados dos estudos sobre esta doença (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011; Johannessen *et al.*, 2005).

Consensos internacionais têm enfatizado a importância da avaliação da função pulmonar pós-broncodilatador no diagnóstico e classificação da gravidade da DPOC. De acordo com o GOLD, o uso da espirometria pós-broncodilatador facilita a distinção entre a maior reversibilidade da asma e a pobre reversibilidade da DPOC, podendo contribuir para reduzir os erros de classificação dos sujeitos com reversibilidade da obstrução. Além disso, a prevalência da DPOC usando valores pré-broncodilatador leva a uma supra-estimação da doença, especialmente em adultos jovens. O volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada abaixo de 0,70 confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível e o VEF₁ percentual do previsto pós-broncodilatador categoriza a doença em quatro estágios de gravidade de leve (estágio I) a muito grave (estágio IV) (Di Marco *et al.*, 2003; Johannessen *et al.*, 2005; Johannessen *et al.*, 2006; Sterk, 2004).

Recentes estudos têm enfatizado que o local de maior obstrução na DPOC são as pequenas vias aéreas (< 2 mm em diâmetro). A espirometria não é adequada para avaliação do trato respiratório inferior (Sturton et al., 2008). Por outro lado, a técnica de oscilações forçadas (TOF) tem se mostrado sensível para detectar alterações em pequenas vias aéreas causada pelo tabagismo (Faria et al., 2009; Faria et al., 2010). Tanto quanto nós estamos cientes, embora seja uma questão pertinente em termos técnicos e clínicos, não existem dados na literatura sobre avaliação da acurácia diagnóstica da TOF em pacientes classificados pelo GOLD (Faria et al., 2012).

Broncodilatação na DPOC

Na prática clínica, a resposta broncodilatadora é normalmente determinada pela espirometria com base nas diferenças entre os valores pré broncodilatador e pós broncodilatador do VEF₁ (volume expirado forçado no primeiro segundo) e ou CVF (capacidade vital forçada). Embora estes parâmetros continuem sendo os mais utilizados para determinar a reversibilidade, vários autores relatam que o VEF₁ não determina com precisão a melhora clínica da obstrução na DPOC (Diba et al., 2011; Mahut et al., 2012; Soriano e Mannino, 2008). Sabe-se que esta técnica exige manobra de expiração forçada e inspiração profunda, denominada manobra de esforço-dependente, que ocasiona colapso dos brônquios. Em pacientes com DPOC, onde a morfologia e a fisiologia estão modificadas, ocorre compressão dinâmica das vias aéreas, o que aumenta o aprisionamento aéreo e possivelmente reduz a responsividade brônquica.

Estudos com outras técnicas de função respiratória demonstram a efetividade do broncodilatador na melhora de capacidade inspiratória (CI), volume residual (VR), resistência de vias aéreas (Rva) e condutância específica (Gva/vp: Gva - condutância das vias aéreas; vp - volume pulmonar). Estes estudos enfatizam principalmente os pacientes portadores de DPOC que não apresentam resposta broncodilatadora na espirometria (Rubin *et al.*, 2008). Apesar de uma significativa proporção de pacientes com DPOC mostrarem melhora nos volumes pulmonares após o uso de broncodilatador, esta resposta raramente é considerada quando a classificação da gravidade da doença se dá por reversível ou irreversível (Celli, 2008). Por outro lado, pesquisas recentes revelam que a análise da resposta

broncodilatadora na mecânica pulmonar parece ser sensível e ter boa relação com a melhora clínica da obstrução em pacientes DPOC (Haruna et al., 2010; Mahut et al., 2012).

Em contraste com a espirometria, medidas de resistência ao fluxo de ar podem ser realizadas independentemente do esforço e do estado das vias aéreas, permitindo a medição em indivíduos incapazes de realizar a manobra espirométrica. Para mensurações de resistências, podem ser utilizados um balão esofágico, as técnicas oscilométricas e a pletismografia de corpo inteiro. Os balões esofágicos são invasivos, e as técnicas oscilométricas são cada vez mais utilizadas, sendo métodos que avaliam disfunções de pequenas vias aéreas utilizando a dependência da resistência com a frequência e reatância. A pletismografia de corpo inteiro continua a ser o “padrão ouro” para medir a resistência das vias aéreas, sendo baseada nas mudanças de pressão e fluxo do paciente.

Apesar das várias técnicas utilizadas para avaliar a broncodilatação, existem controvérsias sobre a expressão da resposta broncodilatadora. Uma delas é o critério utilizado para determinar a presença de resposta broncodilatadora e, a outra as diferentes fórmulas (percentual do previsto ou valor pré-broncodilatador) para sua determinação. Além disso, de acordo com alguns autores o uso errôneo do termo resposta broncodilatadora positiva, não é sinônimo de reversibilidade da obstrução brônquica (Prentice *et al.*, 2010). Contudo, o mais importante seria avaliar o benefício que o paciente tem com a broncodilatação.

Pesquisas recentes sugerem que novos estudos, com amostras maiores e novos parâmetros são necessários para determinar a extensão dos efeitos imediatos do salbutamol em pacientes com DPOC (Dellaca et al., 2009; Kim et al., 2010; Zhang et al., 2010).

Com base no exposto nas sessões anteriores, os objetivos deste estudo são descritos a seguir.

– *Objetivo Geral*

Avaliar o impacto da resposta broncodilatadora na mecânica pulmonar de indivíduos saudáveis, tabagistas e pacientes com DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com a classificação GOLD.

– *Objetivos Específicos*

- ✓ Comparar o efeito do β_2 -agonista de ação curta na impedância respiratória de indivíduos saudáveis, tabagistas e pacientes com DPOC em graus crescentes de obstrução ao fluxo aéreo.
- ✓ Verificar a acurácia diagnóstica da TOF com pacientes DPOC em estágios diferentes de gravidade.
- ✓ Investigar a diferença e variação percentual da resposta broncodilatadora através das alterações nos parâmetros espirométricos e oscilométricos.

1 REVISÃO TEÓRICA

1.1 Tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica

Atualmente a DPOC é a quarta causa de morte no mundo, com previsão para alcançar a terceira colocação em 2020. Este aumento da mortalidade é atribuído a epidemia de tabagismo e ao envelhecimento da população mundial. Concomitantemente ao aumento na prevalência da DPOC, tem-se observado uma elevação na mortalidade por infarto agudo do miocárdio, já que ambas as doenças possuem como fator de risco o tabagismo (Celli, 2010). Adultos fumantes que foram expostos ao fumo do tabaco ou outros poluentes do ar durante a infância têm maior risco de desenvolver DPOC e essa susceptibilidade deve-se a influência de fatores genéticos ainda pouco conhecidos (Faria et al., 2009; Geijer et al., 2006).

A patogênese da DPOC está relacionada à uma resposta inflamatória imune inata e adaptativa a partículas inaladas de gases tóxicos (Hogg, 2008). Desde os estudos de Fletcher, em 1977, sobre a história natural da bronquite crônica, demonstrou-se estreita correlação do hábito tabágico com as manifestações clínicas de tosse, expectoração, hipersecreção de muco, episódios de infecções respiratórias e diminuição da capacidade funcional e, juntamente com outros estudos, comprovou-se que o tabagismo é o mais importante causador da DPOC. As células inflamatórias e os mediadores envolvidos na patogênese da DPOC foram identificados, mas a interação resultante ainda é desconhecida (Fletcher e Peto, 1977; Hogg e Timens, 2009).

Na DPOC, o processo inflamatório é crônico e tende a diminuir com a cessação do hábito tabágico; contudo, a destruição do parênquima é irreversível. Neste processo, estão envolvidos, em grande número, os macrófagos e os neutrófilos. Além destes, os eosinófilos podem ser importantes na patogênese da DPOC, já que pacientes com inflamação eosinofílica pode representar um fenótipo distinto com diferentes implicações terapêuticas (Gorska *et al.*, 2010). Estudos demonstram que a reversibilidade das vias aéreas de pacientes com DPOC, sem asma, está associada com o grau de eosinofilia sanguínea, mas não com neutrofilia,

sendo esta última associada a limitada reversibilidade brônquica (Perng et al., 2006; Sitkauskiene et al., 2003), vista também na asma irreversível (Gorska et al., 2009).

O marcador da DPOC é a limitação ao fluxo aéreo resultante da bronquite crônica e do enfisema, com conseqüente complicação na mecânica pulmonar. Assim, nos últimos anos, esta tem sido considerada uma doença heterogênea com distintos mecanismos fisiopatológicos. O fenótipo da DPOC é classificado morfológicamente em dois tipos baseados no grau de espessamento brônquico ou destruição do parênquima pulmonar, podendo os dois coexistirem em diferentes proporções (Garcia-Aymerich et al., 2009).

1.2 Fenótipos da DPOC

1.2.1 Bronquite crônica

Os agentes irritantes do fumo que contribuem para a bronquite crônica provocam alterações mais precoces nos brônquios. Inicialmente acarreta a estase dos cílios, verificada em tabagistas que fumam em torno de 5 cigarros por dia. Sequencialmente ocorre o aparecimento de edema e inflamação da mucosa, que atinge as camadas musculares peribrônquicas, hipertrofia das glândulas mucosas com hipersecreção de muco, aumento do número de células caliciformes, diminuição e desaparecimento das células Clara produtoras de surfactante. Com a progressão da doença, ocorre hipertrofia da musculatura lisa e fibrose da parede brônquica. Os bronquíolos periféricos são os principais sítios dessas lesões, que propiciam o fenômeno obstrutivo e contribuem para o desenvolvimento do enfisema (de Oca et al., 2012; Hogg e Timens, 2009). No fumante, a maior parte dessas alterações aumenta com o tempo, extensão e gravidade, configurando a bronquiolite que é a complicação mais precoce que ocorre no indivíduo fumante.

1.2.2 Enfisema

O tabagismo provoca o enfisema por dois processos: mecanismo obstrutivo e desequilíbrio enzimático. O primeiro causa alterações mecânicas resultantes da bronquite, mais apropriadamente da bronquiolite, acompanhada da redução da luz dos bronquíolos membranosos, periféricos, pela hipertrofia das glândulas mucíparas e diminuição do transporte ciliar. Na inspiração, a luz dos bronquíolos se dilata e o ar chega aos alvéolos. Na expiração, o bronquíolo se estreita, reduzindo ainda mais a sua luz, caracterizando a denominada “limitação persistente ao fluxo aéreo expiratório” (Baraldo et al., 2012).

O segundo processo enfisematoso é decorrente apenas do tabaco e por agentes raros como o ozona. Este é oriundo do desequilíbrio enzimático, entre proteases e antiproteases. A histoarquitetura pulmonar é alterada pela destruição da elastina, que juntamente com o colágeno são responsáveis pela elasticidade do pulmão. Este processo causado pelo cigarro destrói o pulmão por uma tríade: aumento da elastase, inativação dos inibidores da elastase e bloqueio da neoformação da elastina.

A destruição do parênquima pulmonar pelo enfisema ocorre na maioria dos pacientes com DPOC e está presente em todos os graus de gravidade. Além da extensão do enfisema aumentar com o aumento da gravidade da DPOC, ele é um fator importante na reversibilidade ao β_2 -agonista (Shaker *et al.*, 2009).

1.2.3 Exacerbação

Embora saibamos que as exacerbações são eventos-chave na DPOC, a compreensão de sua frequência, determinantes e efeitos ainda está incompleta. Em uma grande coorte observacional, foi levantada a hipótese de que existe um fenótipo para a exacerbação frequente da doença, que é independente da sua gravidade. Visto que, em alguns casos, a exacerbação está presente na fase inicial da doença e, com a sua progressão, ela fica mais frequente e mais grave, há forte impacto na morbidade da enfermidade. Estas implicações são alvos para promover estratégias

de prevenção da exacerbação sobre o espectro da gravidade da doença (Hurst *et al.*, 2010). Apesar das exacerbações se tornarem mais frequentes e mais graves com a progressão da DPOC, a taxa em que elas ocorrem parece refletir um fenótipo independente de suscetibilidade. Isto tem implicações no direcionamento das estratégias de prevenção da exacerbação em todo o espectro de gravidade da doença (Chazan, 2011; Hurst *et al.*, 2010).

1.3 Alterações da mecânica pulmonar

Em seres humanos saudáveis, as características estruturais e funcionais da bomba ventilatória são capazes de atender a crescente demanda da respiração, até mesmo durante o exercício. Contudo, as várias anormalidades da bomba ventilatória, incluindo alterações nas vias aéreas e no parênquima pulmonar, ocasionam limitação do fluxo expiratório (LFE) que, se torna uma característica comum nas doenças obstrutivas. Estas, por sua vez, determinam uma série de manifestações secundárias, ou seja, dispneia, limitação ao exercício e hipercapnia, que pode aumentar a morbidade da afecção (Aliverti e Macklem, 2008).

Em fumantes, a transição de uma doença inicialmente localizada nas vias aéreas periféricas para a DPOC é caracterizada por três etapas sequenciais: 1) estágio I, durante o qual o volume de fechamento, eventualmente, excede a capacidade residual funcional (CRF); estágio II, quando a limitação ao fluxo expiratório é finalmente exibida; 3) estágio III, durante o qual hiperinsuflação dinâmica aumenta progressivamente levando a dispnéia e limitação ao exercício. O fechamento das pequenas vias aéreas (estágio I) e a limitação do fluxo expiratório (estágio II) na faixa de volume corrente (VC) podem promover lesões das vias aéreas periféricas e acelerar as anormalidades da função pulmonar. São esses prejuízos que podem determinar se o fumante é mais propenso a desenvolver a DPOC (Milic-Emili, 2004).

Williamson *et al.* (2011) relatam que as propriedades elásticas das vias aéreas proximais são alteradas nas doenças pulmonares obstrutivas (Williamson *et al.*, 2011). Tais mudanças refletem a alteração no equilíbrio entre a distensibilidade das paredes das vias aéreas e a tração radial exercida sobre elas, envolvendo o

parênquima pulmonar e favorecendo o estreitamento das vias aéreas. As alterações podem ser encontradas em qualquer fase de gravidade da doença, pois está associada ao fenótipo da DPOC (Friedlander et al., 2007; McDonough et al., 2011).

1.3.1 Limitação ao fluxo aéreo

A limitação ao fluxo aéreo na DPOC é progressiva e as mudanças na estrutura e função das pequenas vias aéreas são agora reconhecidas como desempenhando um papel importante na limitação ao fluxo aéreo. O aumento na espessura da parede das pequenas vias aéreas causa diminuição do lúmen, que ainda pode ser ocluída por muco e/ou exsudado inflamatório (Sturton et al., 2008). Além dessas alterações, a limitação do fluxo expiratório pode ser considerada como um fenômeno que pode ser entendido em termos dos efeitos viscosos do gás que flui dos alvéolos para a abertura das vias aéreas (Aliverti e Macklem, 2008).

Muitos fatores, isolados ou combinados, podem causar LFE. Entre eles, a obstrução das vias aéreas, a taxa de fluxo expiratório e a postura corporal são as mais importantes. Na DPOC, a limitação ao fluxo aéreo deve-se à combinação da redução do recolhimento elástico pulmonar e ao aumento da resistência das vias aéreas, enfisema e bronquite crônica (O'donnell e Laveneziana, 2006).

LFE normalmente ocorre durante a manobra de expiração forçada após o pico de fluxo expiratório. No entanto, sua presença durante a respiração, quer durante o exercício ou em repouso, é um achado anormal que reflete progressivamente o maior comprometimento mecânico (Tantucci e Grassi, 1999).

A limitação do fluxo expiratório promove hiperinsuflação pulmonar dinâmica, prolongando o tempo necessário para o sistema respiratório atingir o seu volume de relaxamento durante a expiração. Além disso, na presença de LFE, qualquer aumento de fluxo expiratório pode ser realizada somente através do aumento do volume pulmonar no final da expiração. Esse mecanismo, porém, além de ser fisicamente limitado, leva a um incremento na hiperinsuflação pulmonar e pressão alveolar intrínseca ao final da expiração, adicionando uma carga à musculatura inspiratória, que se torna menos funcional, provocando dispneia (Tantucci e Grassi, 1999).

1.3.2 Hiperinsuflação

Em indivíduos saudáveis, o volume de relaxamento do sistema respiratório é detectado pelo balanço entre as forças de pressão do recolhimento elástico do pulmão e a pressão de expansão da parede torácica. Com a idade avançada, mudanças na matriz do tecido conectivo do pulmão resultam na redução da pressão do recuo elástico e do ponto de equilíbrio, de modo que se apresentam com volumes pulmonares mais altos do que em jovens.

Na DPOC ocorre aumento da complacência pulmonar, como resultado da destruição enfisematosa. Isto acontece devido a um deslocamento do ponto de relaxamento do sistema respiratório, tornando o volume pulmonar mais alto do que em indivíduos saudáveis da mesma idade. Este fenômeno é denominado hiperinsuflação estática (Nishimura et al., 2011; O'donnell e Laveneziana, 2006), que pode ser influenciada pelo aumento do processo inflamatório, proporcionando efeitos adversos sobre o sistema respiratório (Komnata, 2010).

A história natural do desenvolvimento da hiperinsuflação nos pacientes com DPOC é conhecida, mas experiências clínicas mostram que o processo é insidioso e ocorre por décadas. A hiperinsuflação dinâmica (HD) ocorre durante as atividades de vida diária, independente dos estágios de gravidade do GOLD. A HD aumenta a carga inspiratória e induz a fraqueza funcional do diafragma. Ela também tem consequências hemodinâmicas e resulta em respiração mais rápida e superficial e redução progressiva da complacência pulmonar dinâmica.

1.3.3 Impedância Pulmonar

A principal função do sistema respiratório é o intercâmbio de gases entre o corpo e o meio ambiente, que depende de um processo fisiológico conhecido como ventilação. Esta, por sua vez, requer pressões de condução para superar as componentes resistiva, elástica e, sob circunstâncias especiais, inercial dos pulmões e da parede torácica. As magnitudes destes componentes são frequentemente

usadas como índices de dissipação de energia e armazenamento associado com o processo de ventilação e trabalho respiratório (Kaczka e Dellaca, 2011).

A impedância mecânica descreve o efeito conjunto das propriedades resistivas, elásticas e inertivas do sistema respiratório, sendo caracterizada pela razão das amplitudes dos sinais de pressão e fluxo (Melo PL *et al.*, 2000b). Estudos experimentais em humanos e animais, bem como estudos de simulação com modelos morfométricos, indicam que a característica de dependência da impedância com a frequência, permite realizar inferências sobre a distribuição de obstrução nas vias aéreas e, em algumas situações, possibilita a separação de vias aéreas e parênquima (Kaczka e Dellaca, 2011). O módulo da impedância representa a carga mecânica total oferecida pelo sistema respiratório, associada aos efeitos da resistência e da reatância por relações geométricas simples (Melo PL *et al.*, 2000a). Esses efeitos podem fornecer ao clínico uma visão descritiva sobre os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o comprometimento da função pulmonar e a eficácia de intervenções médicas e/ou cirúrgicas (Kaczka e Dellaca, 2011).

A resistência dependente da frequência é uma componente real da impedância, sendo altamente variável e dependente do fluxo de das vias aéreas. No entanto, o uso de múltiplas frequências de oscilação na TOF permite uma descrição do comportamento de grandes vias aéreas e pequenas vias aéreas. As oscilações de baixa frequência refletem as pequena vias aéreas, bem como as grandes vias aéreas, enquanto as oscilações de alta frequência refletem apenas as vias aéreas maiores. Assim, intervenções que afetam apenas a resistência das grandes vias aéreas resultam em mudanças na resistência média calculada em todas as frequências de oscilação, enquanto a resistência medida pela TOF de pacientes com obstrução ao fluxo aéreo periférico pode aproximar dos valores normais em altas frequências de oscilação (Goldman *et al.*, 2005).

A reatância, componente imaginário da impedância, é uma variável complexa que reflete tanto as propriedades elásticas quanto as inerciais do sistema respiratório. As forças de inércia predominam nas frequências oscilatórias maiores e são dependentes das dimensões das vias aéreas superiores, onde um grande volume de ar é movimentado. Em frequências baixas, a componente capacitiva do Xrs reflete compartimentos pulmonares periféricos, incluindo o volume da câmara periférica, a conformidade do tecido pulmonar periférico (resistência do tórax e das vias aéreas). (Malmberg *et al.*, 2002). A Xrs é afetada por mudanças no volume total

do sistema devido ao fechamento da via aérea ou o desenvolvimento de pontos de estrangulamento, refletindo a LFE (Diba *et al.*, 2011).

1.4 Classificação da doença pulmonar obstrutiva crônica

Os sintomas da DPOC são inicialmente sutis, tornado-se mais relevantes nas fases moderada e acentuada da doença. Apesar dessa enfermidade ser bem estabelecida, ainda existe um desconhecimento das características da mecânica do sistema respiratório na DPOC por parte do público em geral e de alguns profissionais da saúde. Com isso, os tabagistas não encontram motivação para deixar o hábito tabágico, o que dificulta ainda mais o diagnóstico precoce (Costa *et al.*, 2008).

De acordo com o documento GOLD, só é considerada a existência da DPOC se o quociente entre VEF_1 e CVF pós-broncodilatador for menor que 0,7. A gravidade da doença é classificada em estágios de 1 a 4, caracterizados pela redução do $VEF_1\%$ > 80% para estágio 1 (leve), 50-80% para estágio 2 (moderado), 30-50% para estágio 3 (acentuado), e < 30% para estágio 4. Os níveis de gravidade da limitação ao fluxo aéreo baseado no VEF_1 permitem guiar a terapêutica e supervisionar o curso da enfermidade e a qualidade de vida. Visto a grande heterogeneidade da doença, o VEF_1 não é um parâmetro que abrange toda alteração fisiopatológica existente na DPOC, sendo necessária a implementação de novos índices através de outras técnicas para avaliação desses pacientes (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2012; Hvidsten *et al.*, 2010).

O índice de BODE (*B – body mass index; O – airflow obstruction; D – dyspnea; E – exercise capacity*), recentemente desenvolvido, visa a avaliação da gravidade da DPOC incluindo outras variáveis ao VEF_1 . Os índices necessários para o acompanhamento desses pacientes são de acordo com cada grau da doença. No estágio I, apenas a curva fluxo-volume; no II, medidas de volumes pulmonares estáticos e prova broncodilatadora, sendo que a oximetria de pulso e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) recomendados a partir dessa fase; e no III e IV, a gasometria arterial. A medida da capacidade de difusão ao CO (DLCO) tem sido recomendada na presença de enfisema, enquanto o teste de exercício

cardiopulmonar (TECP) está indicado para iniciar treinamento físico (Weitzenblum *et al.*, 2009).

Estudos demonstram que a avaliação da gravidade da DPOC, após o uso de broncodilatador, através da medida do VEF₁ é alterada com o aumento da gravidade da DPOC. Este fato pode trazer implicações tanto para o diagnóstico da obstrução ao fluxo aéreo quanto para o acompanhamento da gravidade e manejo do tratamento desses pacientes (Zhang *et al.*, 2010).

1.5 Broncodilatação

A pouca reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo é uma característica marcante da DPOC. Embora alguns pacientes com DPOC demonstrem significativa reversibilidade ao broncodilatador, seu aspecto patológico associado com a presença ou não deste fenômeno são desconhecidos (Kim *et al.*, 2010).

Na prática clínica, o manejo farmacológico da DPOC é baseado na inalação de broncodilatadores, o que é recomendado para o tratamento dos sintomas em todos os estágios da doença. Em pacientes com sintomas ocasionais, os broncodilatadores de ação curta reduzem os sintomas e melhoram a tolerância ao exercício. Em pacientes com sintomas permanentes, o uso de broncodilatadores de ação prolongada permite um maior controle dos sintomas, melhora a qualidade de vida e a função pulmonar e diminui as exacerbações. Em pacientes com DPOC de moderada a grave, a combinação de β_2 -agonista de ação prolongada e corticosteróide inalatório potencializa a melhora da função do sistema respiratório.

A análise da resposta broncodilatadora na mecânica pulmonar faz-se necessária, visto que a broncodilatação em pacientes com DPOC causa alterações complexas na fisiologia pulmonar que ainda não estão bem estabelecidas. Apesar disso, é verificado que broncodilatadores inalatórios, como β_2 -agonistas e antagonistas muscarínicos ajudam a prevenir e controlar os sintomas em pacientes com DPOC. Além disso, tem um perfil de segurança aceitável nestes pacientes, principalmente em estágios de moderado a grave (Chazan, 2011).

1.6 Testes de Função Pulmonar

Para medir as alterações dos componentes da mecânica pulmonar, são utilizados testes de função pulmonar (TFPs), podendo estes também avaliar a ação dos broncodilatadores na fisiopatologia da DPOC. Os TFPs são fundamentais na análise de fluxos e volumes dinâmicos por meio da espirometria, resistência e reatância pela técnica de oscilações forçadas e volumes pulmonares estáticos e condutância através da pletismografia de corpo inteiro. Outras técnicas também são utilizadas para avaliar a função respiratória; contudo, não serão abordadas neste trabalho.

1.6.1 Medida dos volumes dinâmicos

A espirometria é utilizada para medir os volumes dinâmicos e fluxos expiratórios, além de também permitir a avaliação da resposta broncodilatadora. A mensuração é feita através da manobra de expiração forçada, em torno de 15 segundos em pacientes com DPOC, após o enchimento máximo dos pulmões, denominado CVF. São também obtidos outros parâmetros importantes para interpretação do exame, sendo o VEF₁ um dos mais importantes. Este é um parâmetro reprodutível e amplamente utilizado para diagnóstico e classificação de doenças ventilatórias obstrutivas. Através da alça fluxo-volume, também pode ser observado o pico de fluxo expiratório (PFE). Entretanto, durante a manobra podem ocorrer fenômenos relevantes, tais como acesso de tosse ou broncoespasmo (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2002).

1.6.2 Medidas de resistência, homogeneidade e complacência

A utilidade clínica da técnica de oscilações forçadas é centrada na avaliação da impedância respiratória. A impedância respiratória é calculada através da

transformada de Fourier por um programa de computador, método que permite separar os componentes resistivos e reativos. As medições de resistência e reatância em pacientes com DPOC manifestam padrões característicos da resposta em baixa frequência que parece estar intimamente correlacionada com outras técnicas que avaliam resposta broncodilatadora (Costa et al., 2009; Costa et al., 2011).

Para avaliação através da TOF, são utilizados parâmetros provenientes das curvas de resistência e reatância do sistema respiratório. Através da regressão linear da curva de resistência, efetuada na faixa de frequência de 4 a 16 Hz, é obtida a resistência no intercepto (R_0) e o coeficiente angular da resistência (S), além da resistência média (R_m). Por meio da reatância obtida em 4 Hz, é calculada a complacência dinâmica do sistema respiratório (C_{din}) e a reatância média (X_m), que está associada à homogeneidade do sistema respiratório. Dessa forma, a TOF permite a obtenção, por meio não-invasivo, de informações sobre o comportamento mecânico das vias aéreas, pulmão e parede torácica (Costa et al., 2009; Di Mango et al., 2006).

1.6.3 Prova broncodilatadora

A reversibilidade da DPOC é avaliada principalmente pelo VEF_1 . Apesar da prova broncodilatadora ser aplicada para discriminar a asma da DPOC e a sobreposição das características das duas doenças, o VEF_1 não é um parâmetro capaz distinguir acuradamente a asma da DPOC. Vários estudos analisando a resposta broncodilatadora de ambas as doenças não conseguiram separá-las apenas pela avaliação broncodilatadora através da espirometria (Dima et al., 2010; Kosciuch et al., 2009; Kuebler et al., 2008).

A variação do fenótipo entre os indivíduos talvez tenha papel importante na característica da resposta ao broncodilatador, já que vários estudos têm mostrado que parte da população de portadores de DPOC apresenta resposta broncodilatadora positiva através dos parâmetros VEF_1 , e/ou CVF, assim como CI e/ou VR/CPT, estes últimos demonstrando a diminuição da hiperinsuflação dinâmica e a melhora dos sintomas (Deesomchok et al., 2010; Manriquez et al., 2004).

No entanto, poucos estudos avaliaram outros parâmetros que possam representar melhor a ação β_2 -agonista na mecânica pulmonar (Dima et al., 2010; Zhang et al., 2010). Pesquisadores descobriram que a limitação do fluxo expiratório na respiração espontânea teve efeitos significativos sobre a resposta dos parâmetros pulmonares em repouso, mas isso era algo sem relação com as mudanças no volume do pulmão (Dellaca et al., 2009). Esta análise não poderia ter sido possível sem o uso da TOF, uma técnica capaz de fornecer a avaliação instantânea do calibre das vias aéreas e a homogeneidade da ventilação em qualquer volume pulmonar. Assim, a TOF abriu novas fronteiras para investigar a resposta de qualquer doença das vias aéreas a broncodilatadores em conjunto com os parâmetros clássicos da espirometria (Pellegrino *et al.*, 2010).

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

A presente Dissertação de Mestrado delinea um estudo comparativo, transversal controlado, envolvendo três grupos divididos em: controle, risco e DPOC subdividido em quatro subgrupos de acordo com a gravidade pelo critério GOLD pós-broncodilatador.

2.1.1 Recrutamento e considerações éticas

Os grupos de DPOC e tabagistas foram oriundos da Policlínica Newton Bethlem, da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro, da UERJ e do Sistema Único de Saúde (SUS) e o grupo controle foi composto por funcionários e alunos da UERJ. Os participantes do estudo foram encaminhados para o Laboratório de Instrumentação Biomédica da UERJ para avaliação pulmonar.

Todos os indivíduos foram informados previamente da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO I), previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP-HUPE). A presente pesquisa foi aprovada pelo CEP-HUPE e obedeceu a Resolução 169/96 que se fundamenta nos principais internacionais de Aspectos Éticos da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (ANEXO II) (Hardy *et al.*, 2004).

2.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas pessoas de ambos os sexos, sendo indivíduos normais ao exame espirométricos sem história de doença pulmonar e hábito tabágico (grupo controle), indivíduos tabagistas normais ao exame espirométrico (grupo de risco) e

pacientes com diagnóstico de DPOC. A inclusão no estudo seguiu como base a obstrução brônquica ao fluxo aéreo pela espirometria através do critério GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2012), entrevista clínica para diagnóstico diferencial da asma e acompanhamento médico. Para realização do teste de reversibilidade com salbutamol *spray*, foi requerido a abstinência de broncodilatadores de ação curta por 6 horas e os de ação prolongada por 12 horas. A inclusão dependeu também da capacidade de execução da espirometria e da TOF.

Foram excluídos do estudo aqueles indivíduos que apresentaram histórico de asma, sinusite, rinite ou que tiveram tuberculose, pneumonias de repetição e infecções respiratórias a três semanas da realização do teste. Histórico de doença cardiovascular, déficit cognitivo, relato de internação hospitalar no último mês e cirurgia ou trauma torácico também foram considerados como critérios de exclusão.

2.1.3 Calculo amostral

Para determinação do tamanho amostral da presente pesquisa, foi utilizado o software MedCalc® 8.2 (Medicalc Software, Mariakerke, Bélgica), sendo baseado na diferença das médias observadas em estudos preliminares (Costa et al., 2009) e assumindo erros do tipo I e do tipo II de 5%. O tamanho da amostra mínimo obtido foi de 24 voluntários em cada grupo.

2.2 **Protocolo de realização dos ensaios**

Os testes foram realizados no Laboratório de Instrumentação Biomédica da UERJ e um médico supervisionou a execução de todos os exames na seguinte sequência:

A espirometria foi realizada em todos os voluntários, sendo que os grupos de DPOC foram classificados com base na obstrução ao fluxo aéreo com $VEF_1/CVF < 70\%$, utilizando-se o critério de classificação de obstrução GOLD pós-

broncodilatador (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2012). Durante a execução dos testes, de modo a evitar os efeitos da manobra de inspiração profunda sobre o calibre das vias aéreas, os pacientes foram inicialmente avaliados através da TOF e, logo após, foi realizada a espirometria e a administração do β_2 -agonista para avaliação da resposta broncodilatadora. Depois de decorridos 30 minutos, os indivíduos foram avaliados novamente, seguindo a mesma sequência.

Para realização do exame, foi solicitado aos indivíduos que se fizesse antecipadamente um preparo que incluía: suspensão do uso de broncodilatadores de curta duração por 6 horas e de longa duração por 12 horas, chá ou café por 6 horas (efeito broncodilatador), cigarro por 2 horas (aumento da resistência ao fluxo aéreo), álcool por 4 horas e refeições volumosas por 1 hora antes do exame. Ao chegar ao laboratório, ficaram em repouso por 10 a 15 minutos para realização do questionário e avaliação antropométrica.

2.2.1 Técnica de oscilações forçadas

Para avaliação da resposta broncodilatadora pela TOF, foi utilizado um analisador de impedância *OSCILAB 2.0* desenvolvido no Laboratório de Instrumentação Biomédica (LIB) da UERJ, de onde foram obtidos os parâmetros provenientes das curvas de resistência (R_{rs}) e reatância (X_{rs}) do sistema respiratório. Estas curvas foram interpretadas por meio do R_0 que representa a resistência total do sistema respiratório e o R_m a resistência de vias aéreas centrais; S e X_m representam a homogeneidade do sistema respiratório. Através do cálculo da reatância obtida em 4 Hz, foi calculada a complacência dinâmica do sistema respiratório ($C_{sr,din} = -1/2\omega \times f \times X_{rs,4Hz}$). Durante a aquisição da impedância através da TOF, os voluntários permaneceram sentados com a cabeça em posição neutra utilizando um clipe nasal, respirando no nível de CRF através de um bocal de silicone, sustentando as duas bochechas com as mãos para minimizar o efeito *shunt*. Durante o exame, foi solicitado respiração regular, evitando artefatos causados pelas vias aéreas superiores, tais como vocalização, deglutição, movimento da língua ou vazamentos (Malmberg et al., 2002). Após um minuto de

adaptação do indivíduo ao sistema, foi iniciada a captação das medidas de pressão e fluxo. A duração do teste foi de 16 segundos e foram obtidas três medidas com função de coerência mínima de 0,9 (índice de adequação) para obtenção de uma média (Melo PL et al., 2000a).

2.2.2 Espirometria

Na espirometria, foi utilizando um sistema computadorizado com pneumotacógrafo (*Collins® Diagnostics Pulmonary; Ferraris Respiratory; PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA*), seguindo-se os critérios de aceitabilidade da *American Thoracic Society (ATS)* (Pellegrino et al., 2005a). O tempo exigido para uma expiração satisfatória foi de 6 segundos para indivíduos sem doença obstrutiva e 15 segundos para os pacientes com DPOC, pois estes carecem de um tempo maior para esvaziamento pulmonar. Após a realização de três manobras aceitáveis, foram adquiridos os parâmetros a partir da curva volume-tempo, representados através do percentual do previsto para VEF₁ e CVF (capacidade vital forçada) (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2002).

2.2.3 Prova broncodilatadora com o salbutamol

O impacto da ação do β_2 -agonista de curta duração na mecânica pulmonar foi avaliado através diferença pós-pré broncodilatador e a variação percentual (pós-pré/pré x 100). Para a prova broncodilatadora, foi utilizado 400 μ g de salbutamol spray (*Aerolin® Spray, sulfato de salbutamol, 100 mcg, aerosol para inalação por via oral; Graxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, Espanha*). A administração do broncodilatador foi executada por meio da inalação de quatro *puffs* do medicamento, cada um contendo 100 mcg, com intervalo de 1 minuto entre as doses, utilizando-se de um espaçador bucal e um clipe nasal.

Foram utilizados os valores previstos brasileiros para calcular os parâmetros espirométricos (Pereira *et al.*, 2007). Por não existirem valores previstos para a TOF, foi utilizado um grupo controle para comparação de valores normais.

2.3 Processamento, análise estatística e apresentação dos resultados

Após os ensaios, os dados foram compilados e analisados no Laboratório de Instrumentação Biomédica (LIB) do Instituto de Biologia da UERJ. A análise estatística foi efetuada através do *software* Microcal Origin 8.0. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão.

O teste t de Student pareado foi usado para analisar a diferença entre pré e pós broncodilatador quando os dados apresentaram uma distribuição normal, e um teste não-paramétrico (Wilcoxon) foi usado quando a distribuição não era normal. Na comparação entre o grupo controle e os subgrupos compostos por indivíduos DPOC, foram utilizados o One-way ANOVA, quando apresentaram distribuição normal, e um teste não-paramétrico (Kruskal-Wallis) quando a distribuição não era normal. Para análise entre os grupos, foi utilizado o teste de Tukey, quando apresentaram distribuição normal e, quando não, o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O desempenho dos índices de TOF na detecção dos estágios de obstrução das vias aéreas de acordo com o critério GOLD, na amostra estudada foi avaliada por meio de *Receiving Operator Characteristic* (ROC) curvas (Swets, 1988; Zweig, 1993). Este método é capaz de identificar o ponto de corte ótimo que discrimina de forma mais eficiente entre a ausência e a presença de alterações dentro dos níveis de obstrução das vias aéreas. A análise de curvas ROC é realizada através de gráficos da sensibilidade versus 100-especificidade para cada nível de ponto de corte possível. A sensibilidade é definida como a probabilidade do teste sob investigação fornecer resultados positivos, de indivíduos realmente com enfermidades, e a especificidade é definida como a probabilidade do teste fornecer um resultado negativo, dado que o indivíduo com ausência de enfermidades. Expressões matemáticas para a sensibilidade e especificidade estão descritas abaixo:

Sensibilidade = verdadeiros positivos / (verdadeiros positivos + falsos negativos)

Especificidade = verdadeiros negativos / (falsos positivos + verdadeiros negativos)

A maior área sob a curva (AUC - *Area under curve*), é o mais válido teste de diagnóstico. Segundo a literatura, as curvas ROC com AUCs entre 0,50 e 0,70 indicam baixa acurácia diagnóstica, as AUCs entre 0,70 e 0,90 indicam acurácia moderada, e AUCs entre 0,90 e 1,00 indicam alta acurácia (Golpe et al., 1999; Swets, 1988). Goedhart et al. (2005) consideraram que 0,7 é um valor de cut-off bom para um discriminador útil para uso clínico. No presente estudo, nós consideramos 0,75 para ser o valor mínimo de a AUC para acurácia diagnóstica adequada (Goedhart et al., 2005). As curvas ROC foram construídas com MedCalc 8,2 (Medicalc Software, Mariakerke, Bélgica).

As variações percentuais apresentadas foram derivadas dos valores médios da amostra. As correlações lineares foram obtidas entre as variações dos parâmetros oscilométricos e espirométricos dos pacientes com DPOC. Esses dados foram processados no programa *Origin® 8.0*. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para amostras não-paramétricas (Dawson et al, 2003). Segundo Dawson et al (2003), estas correlações podem ser classificadas da seguinte maneira: relação pequena ou inexistente: correlações entre 0 a 0,25 (ou -0,25); relação razoável: correlações entre 0,25 a 0,50 (ou -0,25 a -0,50); relação moderada a boa: correlações entre 0,50 a 0,75 (ou -0,50 a -0,75); relação muito boa a excelente: correlações maiores do que 0,75 (ou -0,75). O nível de significância estatística foi o p-valor < 0,05.

3 RESULTADOS

3.1 Características dos grupos controle, risco e DPOC classificados pela espirometria

As características antropométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Nenhum dos parâmetros utilizados apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A classificação de obstrução seguiu o critério GOLD com relação $VEF_1/CVF < 70\%$. Os valores médios em percentual do previsto dos volumes dinâmicos dos grupos estão descritos na Tabela 1. A CVF% e $VEF_1\%$ previsto apresentaram diminuição progressiva entre os grupos, contudo a CVF mostrou queda mais pronunciada nas fases mais tardias da DPOC. Os grupos controle, risco e leve não se observou diferenças significativas na comparação dos parâmetros citados. A relação VEF_1/CVF percentual apresentou diminuição com o aumento da gravidade, sendo verificada diferença significativa entre todos os grupos, exceto entre os grupos controle-risco e I-II.

A classificação GOLD pós-broncodilatador introduziu mudança de estágio de gravidade em alguns indivíduos: estágio I 35,7% dos pacientes deixaram de ser classificados como portador da DPOC, estágio II 19,3% foram para o estágio leve, estágio III 28% tornaram-se moderados, estágio IV 40% dos pacientes passaram para o estágio grave.

Tabela 1. Características biométricas e espirométricas dos indivíduos.

GOLD	Controle (C)	Risco (R)	DPOC - GOLD ^a				ANOVA p
			I	II	III	IV	
n	25	24	27	66	43	15	-
Sexo, H/M	10/15	13/11	17/11	35/22	30/12	13/11	-
Idade (anos)	65,9 ± 10,3	59,5 ± 9,1	65,8 ± 11,6	65,3 ± 11,2	65,6 ± 9,5	67,4 ± 9,3	ns
Altura (cm)	162,0 ± 9,7	163,4 ± 6,8	162,0 ± 6,5	160,8 ± 9,3	164,9 ± 9,2	161,9 ± 9,3	ns
peso (kg)	63,6 ± 12,3	63,7 ± 13,1	60,6 ± 9,7	64,9 ± 14,4	61,1 ± 14,9	61,2 ± 14,4	ns
CVF % pred.	100,7 ± 17	98,4 ± 11,8	104,4 ± 7,0	83 ± 11,8	69,8 ± 16,4	52,1 ± 8,4	C,R,I,II-III-IV < 0,00001
VEF ₁ % pred.	98,7 ± 21,4	94 ± 9,1	90,3 ± 7,8	65,5 ± 8,9	42,7 ± 4,2	25,4 ± 4,1	C,R,I,II-III-IV < 0,00001
VEF ₁ /CVF %	77,3 ± 7,25	77,9 ± 4,8	67,9 ± 1,8	63,4 ± 9,3	50,6 ± 11,6	38,7 ± 5,9	C,R,I,II-III-IV < 0,00001

Dados apresentados como média ± Desvio Padrão. ^a Definição de acordo com a classificação GOLD 2011 [estágio I (leve); II (moderado); III (grave); IV (muito grave)]. n: número de indivíduos. H/M: Homem/Mulher. % Pred.: percentual do previsto. (,): diferença não significativa. (-): diferença significativa.

3.2 Uso da TOF para identificação das alterações mecânicas pelo critério GOLD

3.2.1 Curvas de resistência e reatância pré e pós broncodilatação

A Figura 1 (A, B, C, D, E) descreve as curvas de resistência em função da frequência do grupo controle, risco e nos pacientes com DPOC de acordo com o critério GOLD antes e após o uso do salbutamol. Os valores de Rsr do grupo C e R apresentaram valores médios constantes em toda a faixa de frequência antes e após o uso do broncodilatador. Comparando os grupos C e R, observamos valores de Rsr maiores no grupo de tabagistas com variação maior após o broncodilatador. Mesmo, com a diminuição da resistência do grupo de risco após o salbutamol, este parâmetro ainda se encontra elevado em comparação com os indivíduos não tabagistas. O grupo controle apresentou valores menores comparados aos subgrupos de DPOC com níveis de obstrução variáveis. Valores médios dos subgrupos de DPOC aumentaram progressivamente com o aumento da gravidade. Após o efeito do broncodilatador houve diminuição da Rsr em toda a faixa de frequência. Tais eventos foram mais pronunciados na faixa entre 4 e 16 Hz.

Na Figura 1 (F, G, H, I, J) são apresentadas as curvas de reatância em função da frequência de todos os grupos estudados. O grupo de risco demonstrou valores médios de Xsr mais negativos comparados ao grupo controle. Observamos que os valores médios dos grupos controle e risco apresentaram mínima variação após ação do salbutamol. Os indivíduos do grupo controle apresentaram valores de Xsr menos negativos comparados aos indivíduos DPOC com diferentes níveis de obstrução das vias aéreas. Comparando os níveis de gravidade da DPOC verificamos valores cada vez mais negativos com o aumento da gravidade da doença. O efeito do β_2 -agonista de curta duração também pode ser visto na Xsr em toda a faixa de frequência dos subgrupos de DPOC. Essa variação após o broncodilatador torna-se mais pronunciada com o aumento da gravidade. Mesmo com a melhora da Xsr após esse efeito, seus valores permanecem mais negativos em todos os níveis de gravidade de forma progressiva. Todas essas alterações foram mais pronunciadas na faixa de frequência de 4 a 16 Hz.

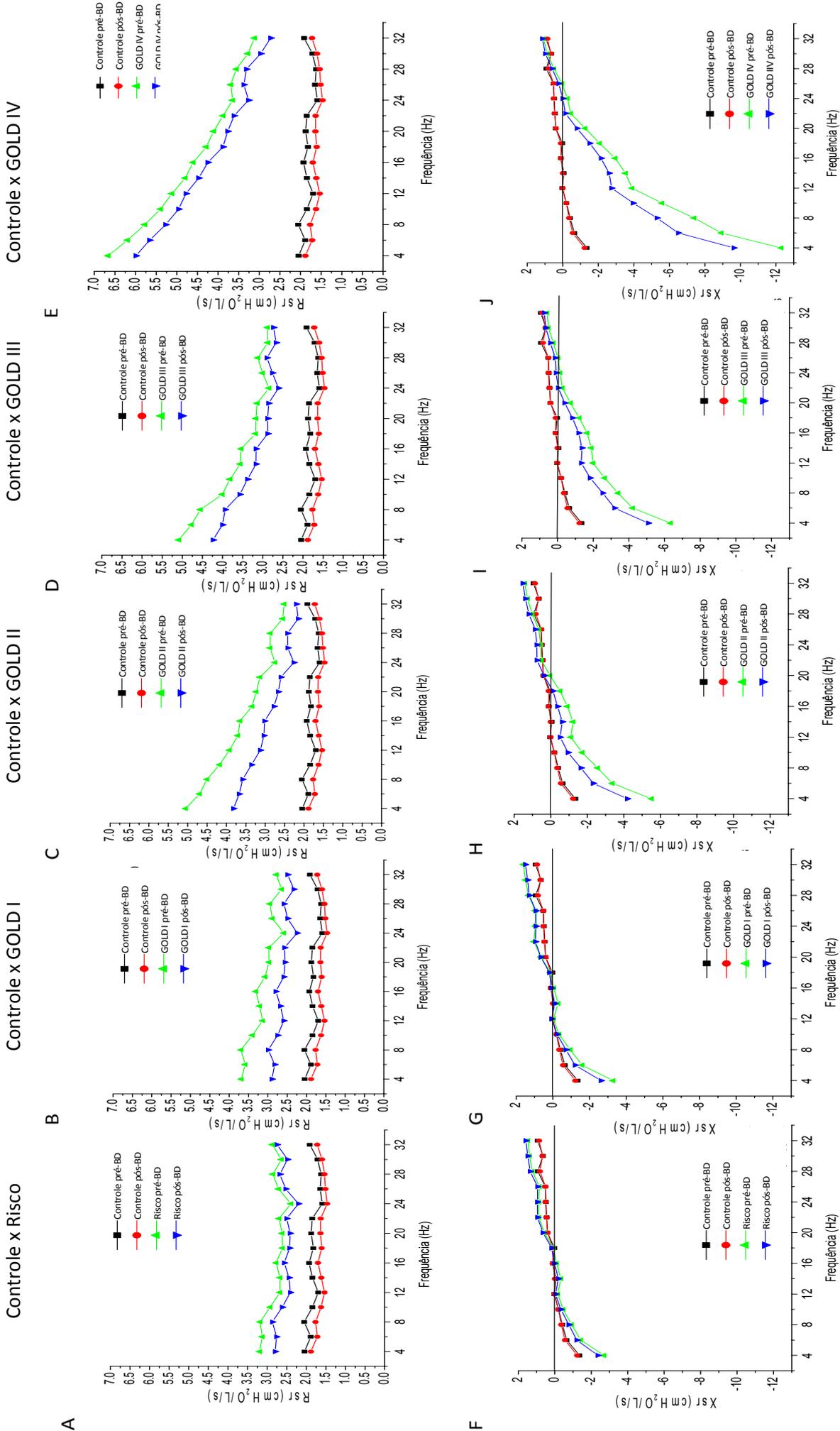


Figura 1. Curvas de resistência – Rsr (A, B, C, D, E) e reatância – Xsr (F, G, H, I, J) do sistema respiratório em função da frequência na comparação de indivíduos do grupo controle e risco e com DPOC de acordo com o grau de obstrução da via aérea antes e após o broncodilatador

3.2.2 Alterações dos parâmetros resistivos e reativos pelo critério de obstrução GOLD

3.2.2.1 Parâmetros resistivos

- Resistência no intercepto zero (R0)

A Figura 2 apresenta os resultados de R0 após ação do salbutamol nos grupos controle (C), risco (R) e estágios I, II, III e IV da DPOC. Foi observado aumento significativo de R0 com a obstrução (ANOVA, $p < 0,000001$). Entre os grupos foram observadas diferenças significativas, exceto entre o grupo de risco e leve.

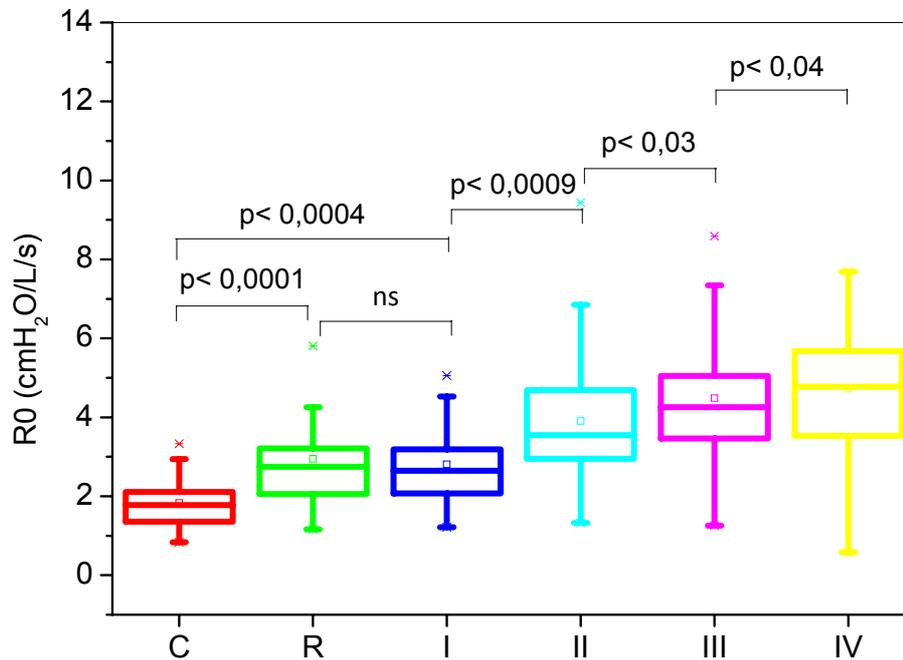


Figura 2. Comparação dos valores de resistência no intercepto (R0) dos grupos controle (C), risco (R) e DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com o GOLD: I (leve), II (moderado), III (grave) e IV (muito grave).

- Resistência Média (Rm)

A Figura 3 apresenta os resultados referentes a Rm nos grupos controle (C), risco (R) e estágios I, II, III e IV da DPOC. Foi observado aumento significativo com a obstrução (ANOVA, $p < 0,000001$). Entre os grupos foram observadas diferenças significativas, exceto entre os grupos R-I e II-III.

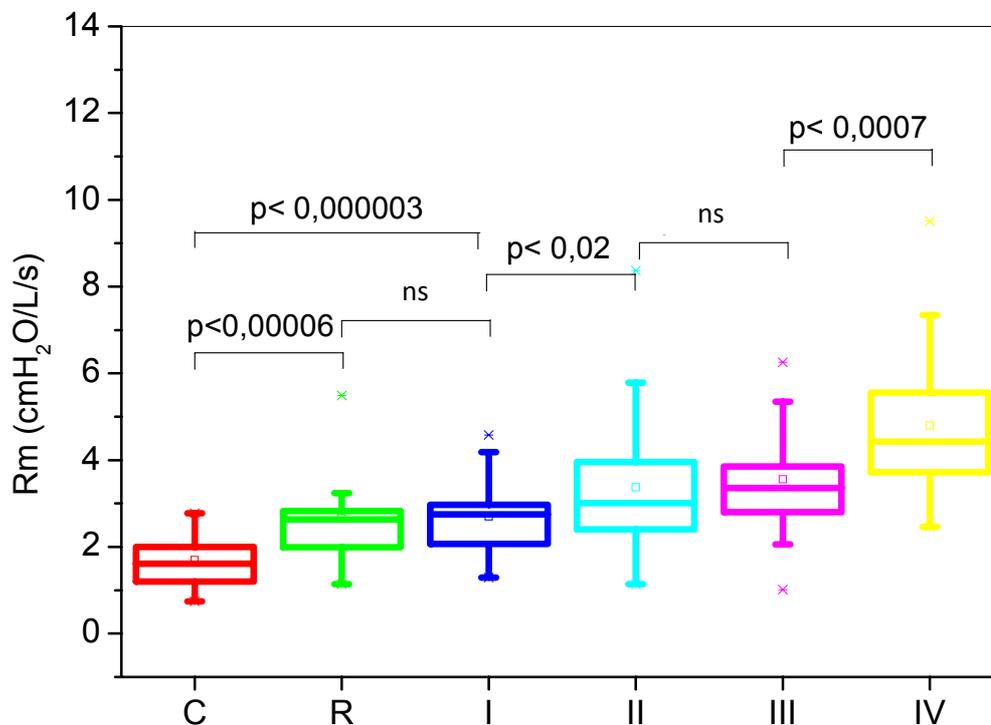


Figura 3. Comparação dos valores de resistência média (Rm) nos grupos controle (C), risco (R) e DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com o GOLD: I (leve), II (moderado), III (grave) e IV (muito grave).

- Inclinação da curva de resistência (S)

A Figura 4 apresenta os resultados de S nos grupos estudados. Foram observados valores mais negativos de S com a obstrução ($p < 0,000001$). Entre os grupos foram observadas diferenças significativas, exceto entre os grupos C-R, C-I, R-I e III-IV.

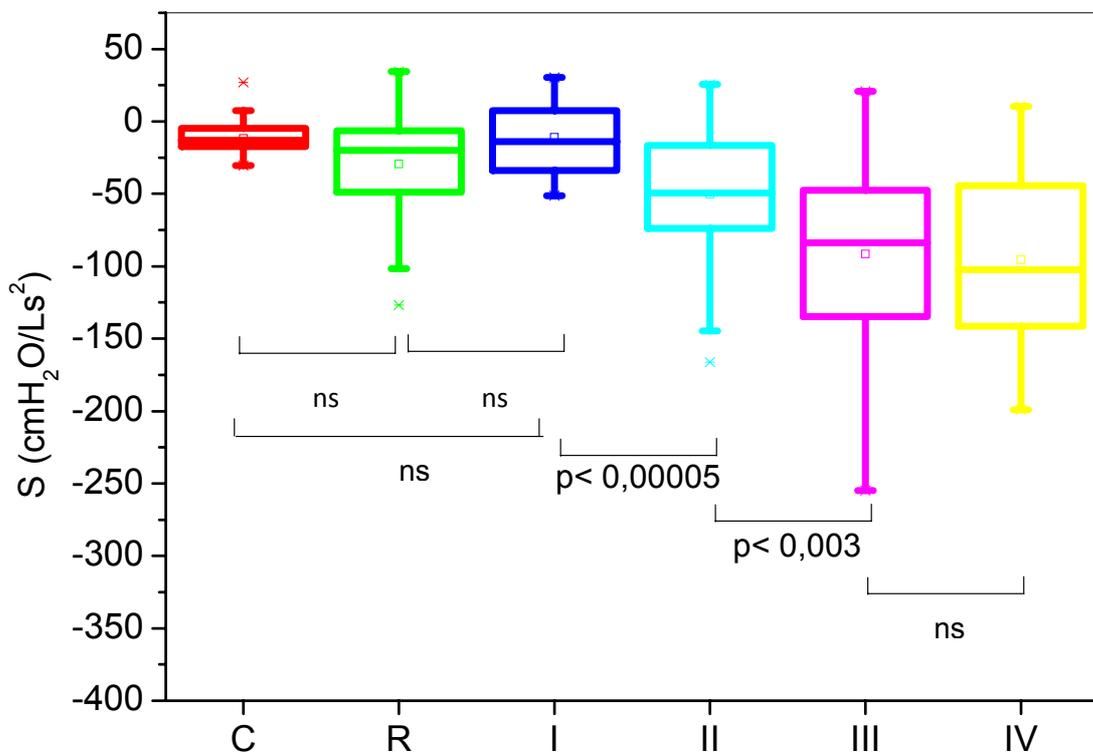


Figura 4. Comparação dos valores de inclinação da curva de resistência (S) dos grupos controle (C), risco (R) e DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com o GOLD: I (leve), II (moderado), III (grave) e IV (muito grave).

3.2.2.2 Parâmetros reativos

- Reatância média (X_m)

A Figura 5 apresenta o comportamento de X_m nos grupos analisados. Foram observados valores mais negativos com a obstrução ($p < 0,000001$). Entre os grupos foram observadas diferenças significativas, exceto entre os grupos R-I.

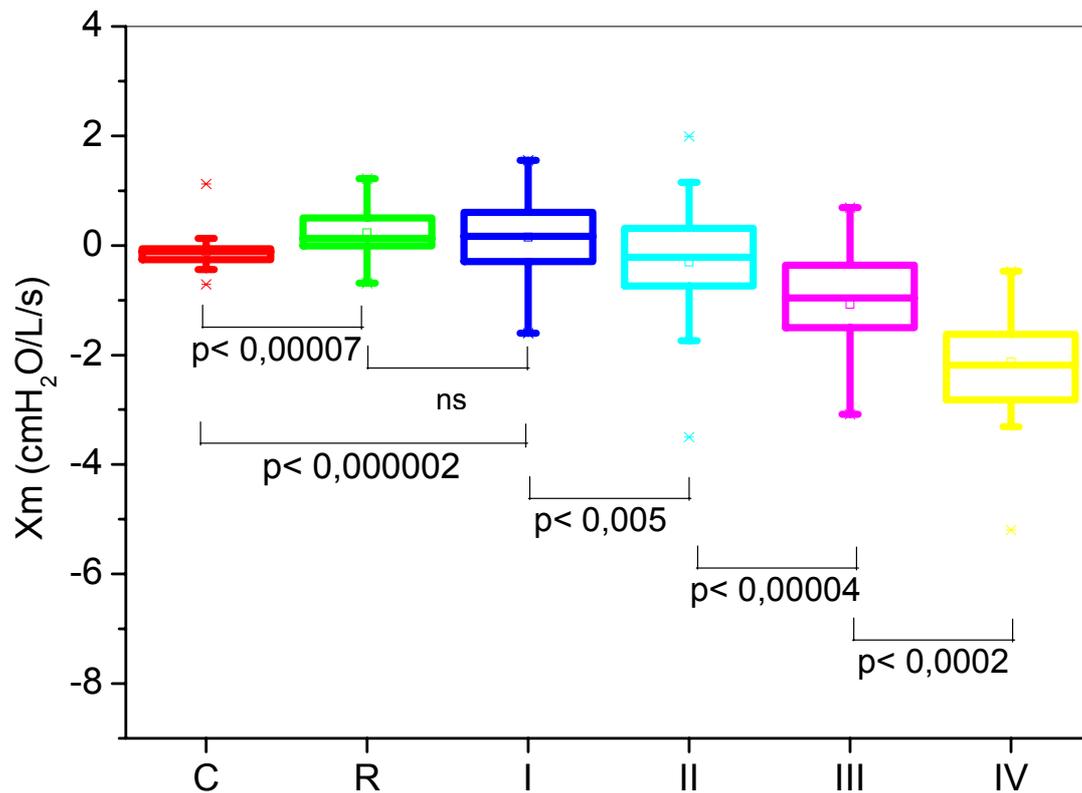


Figura 5. Comparação dos valores de reatância média (X_m) dos grupos controle (C), risco (R) e DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com o GOLD: I (leve), II (moderado), III (grave) e IV (muito grave).

- Complacência dinâmica do sistema respiratório (Csr, din)

A Figura 6 apresenta os resultados de Csr, din. Foi observada redução significativa com o aumento da obstrução ($p < 0,000001$). Entre os grupos foram observadas diferenças significativas, exceto entre os grupos R-I e II-III.

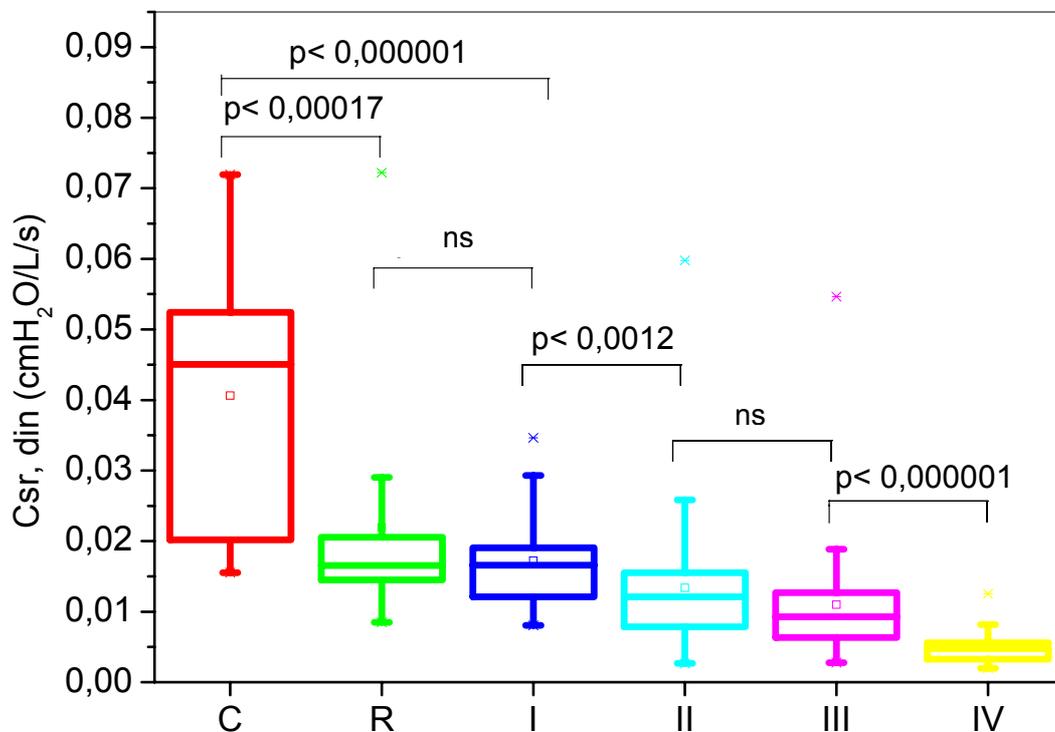


Figura 6. Comparação dos valores de complacência dinâmica do sistema respiratório (Csr,din) dos grupos controle (C), risco (R) e DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com o GOLD: I (leve), II (moderado), III (grave) e IV (muito grave).

3.2.2.3 Módulo da impedância do sistema respiratório

- Impedância do sistema respiratório em 4 Hz (Z4Hz)

A Figura 7 apresenta os resultados de Zsr4 Hz. Foi observado aumento significativo com a obstrução ($p < 0,000001$). Entre os grupos foram observadas diferenças significativas, exceto entre o grupo de risco e leve.

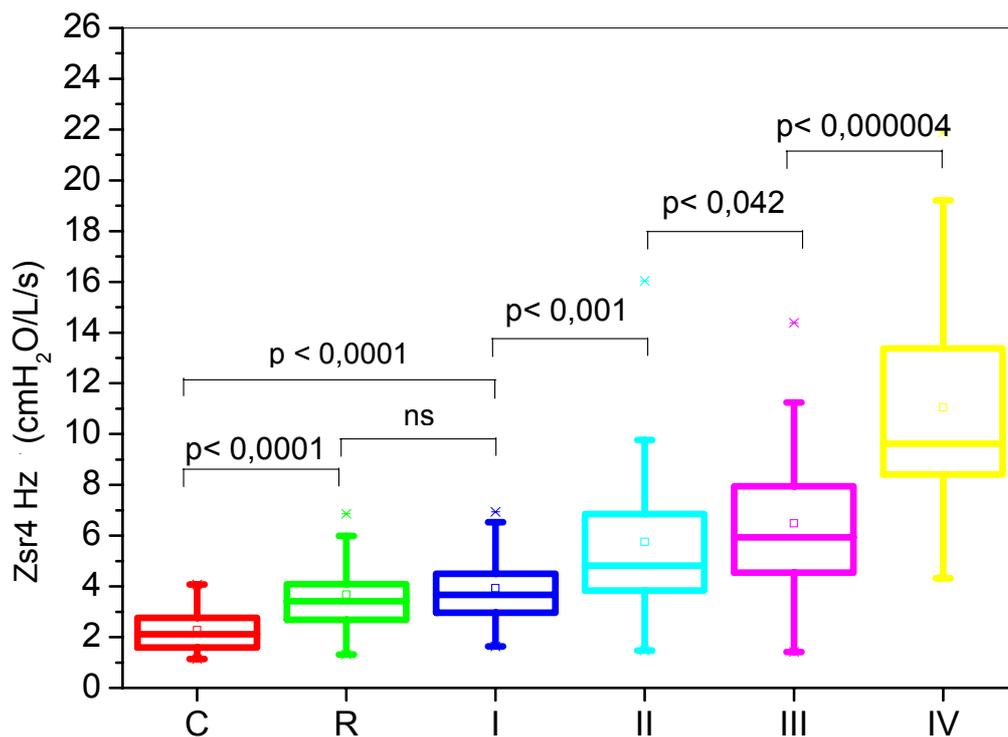


Figura 7. Comparação dos valores de impedância do sistema respiratório em 4 Hz (Zsr 4 Hz) dos grupos controle (C), risco (R) e DPOC em diferentes níveis de gravidade de acordo com o GOLD: I (leve), II (moderado), III (grave) e IV (muito grave).

3.2.3 Acurácia diagnóstica em pacientes classificados pelo GOLD

O resultado da avaliação do potencial clínico do estudo dos índices da TOF é exemplificado na curva ROC presente na Figura 8. A completa descrição dos valores de sensibilidade, especificidade, ponto de corte e área sobre a curva (AUC) é apresentado na Tabela 3. Na AUC todos os parâmetros da TOF dos indivíduos nos estágios mais leves apresentaram valores acima de 0,75, exceto S no estágio I e Xm no estágio II.

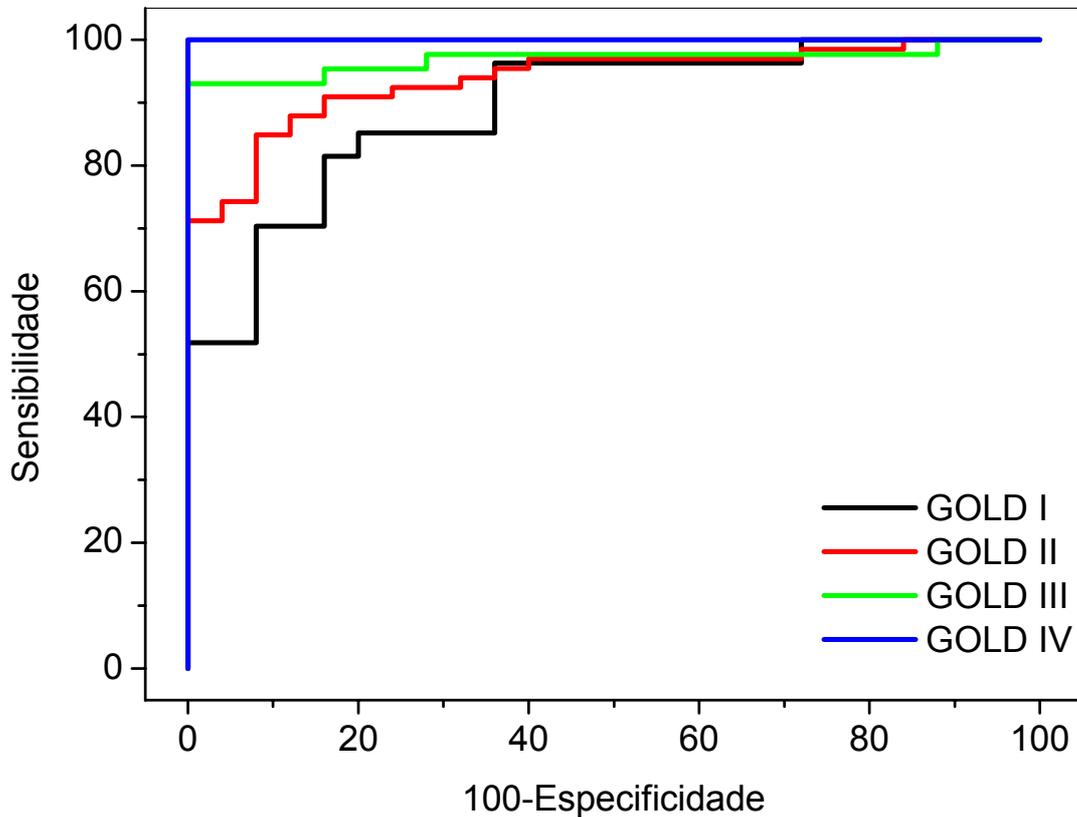


Figura 8. Curvas ROC (Receiver operating characteristic) da Z4Hz obtida através da comparação do grupo controle com os estágios de obstrução dos pacientes DPOC classificados de acordo com o critério GOLD (2011).

Tabela 2. Valores do teste de diagnóstico dos parâmetros derivados da impedância respiratória.

	AUC				Sensibilidade				Especificidade				Ponto de corte			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
R0 (cmH ₂ O/L/s)	0,85	0,92	0,97	1,00	77,8	87,9	95,4	93,3	84,0	88,0	92,0	100	2,16	2,31	2,53	3,33
Rm (cmH ₂ O/L/s)	0,90	0,93	0,95	1,00	88,9	89,4	95,4	100,0	80,0	88,0	88,0	100,0	2,00	2,17	2,17	2,77
S (cmH ₂ O/L/s)	0,57	0,80	0,78	0,81	55,6	72,7	74,4	80,0	60,0	96,0	96,0	96,0	-15,63	-29,93	-25,79	-44,38
Xm (cmH ₂ O/L/s)	0,78	0,61	0,89	1,00	50,0	62,1	72,1	100,0	85,0	68,0	100,0	100,0	-0,01	0,68	-0,63	-1,52
Csr,din (cmH ₂ O/L/s)	0,92	0,95	0,97	1,00	81,5	87,9	93,0	100,0	84,0	92,0	100,0	100,0	0,019	0,018	0,014	0,006
Z4Hz (cmH ₂ O/L/s)	0,89	0,90	0,97	1,00	81,0	90,9	93,0	100,0	84,0	94,0	100,0	100,0	2,92	2,92	4,08	4,08

AUC: área sobre a curva. I: leve. II: moderado. III: grave. IV: muito grave. R0: resistência no intercepto zero. Rm: resistência média. S: inclinação da reta sobre a curva de resistência. Xm: reatância média. Csr,din: complacência dinâmica do sistema respiratório. Zsr4Hz: impedância do sistema respiratório em 4 Hz.

3.3 Variações espirométricas e oscilométricas em termos absolutos e percentuais nos estágios da DPOC após broncodilatação

Nesta sessão, o grupo de risco (tabagistas) foi retirado das análises de variações do efeito da broncodilatação, porque não houve evidências na literatura que justificasse a verificação da resposta broncodilatadora em indivíduos tabagistas sem alterações espirométricas.

3.3.1 Variações espirométricas

Na tabela 3 são apresentados os resultados referentes aos parâmetros espirométricos, antes e após o uso do broncodilatador. Conforme esperado, houve uma progressiva redução nos valores absolutos de VEF_1 e CVF com o avanço da DPOC, tanto antes quanto após o uso do medicamento. ΔVEF_1 e ΔCVF aumentaram, tanto em termos absolutos quanto percentuais com o aumento da obstrução na DPOC.

Foram observadas alterações não significativas nos indivíduos normais após o uso do broncodilatador em VEF_1 e CVF. A obstrução das vias aéreas diminuiu significativamente após o uso de broncodilatador em todos os níveis de gravidade da DPOC, com exceção do grupo leve. Apenas o grupo IV apresentou resposta broncodilatadora positiva segundo o critério da ATS (Pellegrino et al., 2005a), com variação acima de 15% em VEF_1 e CVF.

Tabela 3. Dados espirométricos basais e pós-broncodilatação e variações em termos absolutos e percentuais.

Espirometria	Controle	I	II	III	IV	ANOVA	ANOVA apenas DPOC
Fluxo							
VEF ₁ (L) antes BD	2,71 ± 0,9	2,24 ± 0,4	1,61 ± 0,4	1,07 ± 0,2	0,63 ± 0,2	<0,0001	<0,0001
VEF ₁ depois BD (L)	2,74 ± 0,9	2,34 ± 0,5	1,77 ± 0,5	1,23 ± 0,3	0,77 ± 0,3	0,002	<0,0001
ΔVEF ₁ (L)	0,03 ± 0,1 ^{ns}	0,10 ± 0,4 ^{ns}	0,16 ± 0,2 [†]	0,15 ± 0,1 [†]	0,14 [†] ± 0,1	<0,0001	ns
ΔVEF ₁ (%)	1,06 ± 2,9)	6,35 ± 21,2)	10,12 ± 10,7	14,49 ± 13,7	22,08 ± 19,5	<0,0001	0,0004
Volume							
CVF (L) antes BD	3,46 ± 0,7	3,24 ± 1,1	2,71 ± 0,7	2,53 ± 0,7	1,70 ± 0,5	<0,0001	<0,0001
CVF depois BD (L)	3,49 ± 0,6	3,27 ± 1,1	2,88 ± 0,7	2,88 ± 0,8	2,05 ± 0,7	<0,0001	<0,0001
ΔCVF (L)	0,03 ± 0,4 ^{ns}	0,04 ± 0,1 ^{ns}	0,17 ± 0,2 [†]	0,34 ± 0,3 [†]	0,34 ± 0,3 [†]	<0,0001	<0,0001
ΔCVF (%)	0,09 ± 15,4	1,17 ± 4,7	6,77 ± 9,6	14,36 ± 13,3	19,85 ± 13,9	<0,0001	<0,0001

Dados estão apresentados como média (DP). BD: broncodilatador. ns: não significativo. †: [pós-broncodilatador – pré-broncodilatador] com $p < 0,0001$.

3.3.2 Variações oscilométricas

3.3.2.1 Variações dos parâmetros oscilométricas em termos absolutos

A tabela 4 mostra os valores absolutos da diferença antes e após o uso do salbutamol nos indivíduos saudáveis e naqueles com diferentes estágios da DPOC. Na comparação entre os indivíduos saudáveis e os portadores de DPOC, todos os parâmetros resistivos e reativos demonstraram diferença significativa, exceto a $C_{sr,din}$. Entre os subgrupos de DPOC I-IV, a R_0 , S e R_m não demonstraram diferença significativa com o aumento da obstrução brônquica. Considerando os parâmetros reativos, a ΔX_m aumentou com a gravidade da doença ($p < 0.0002$). Por outro lado, a $\Delta C_{sr,din}$ não demonstrou diferença significativa com a gravidade da DPOC. A ΔZ_{4Hz} não aumentou significativamente com a gravidade da obstrução brônquica.

Tabela 4. Valores absolutos da diferença resistiva e reativa da impedância respiratória.

Oscilometria	Controle	I	II	III	IV	ANOVA	ANOVA apenas COPD
ΔR_0 (cmH ₂ O/L/s)	-0,21 ± 0,5	-1,01 ± 1,2	-1,06 ± 1,7	-0,72 ± 1,1	-1,09 ± 1,3	0,0032	ns
ΔR_m (cmH ₂ O/L/s)	-0,23 ± 0,3	-0,73 ± 0,9	-0,82 ± 1,2	-0,42 ± 0,6	-0,33 ± 0,8	0,0433	ns
ΔS (cmH ₂ O/L/s ²)	1,76 ± 16,1	27,88 ± 41,6	33,73 ± 75,2	31,96 ± 61,7	73,01 ± 105,4	0,0002	ns
ΔX_m (cmH ₂ O/L/s)	0,02 ± 0,1	0,04 ± 0,4	0,46 ± 0,7	0,37 ± 0,6	0,83 ± 1,1	0,0000	0,0002
$\Delta C_{rs,dyn}$ (cm/H ₂ O/L/s)	2,1 ± 15,3	3,5 ± 4,1	2,3 ± 4,4	1,6 ± 4,0	1,2 ± 1,6	0,1398	ns
ΔZ_{4Hz} (cmH ₂ O/L/s)	-0,22 ± 0,3	-1,02 ± 1,3	-1,86 ± 2,6	-1,31 ± 1,8	-2,50 ± 3,0	0,0001	ns

Dados são apresentados como média (DP). Δ (L): diferença absoluta (cmH₂O/L/s) [pós- broncodilatador – pré-broncodilatador]. †: $p < 0.05$ significante. ns: não significante. *: Mann-Whitney test. (-): diferença significativa. (,): diferença não significativa.

3.3.2.2 Variações oscilométricas em termos percentuais

Parâmetros resistivos

A Figura 9 mostra as alterações de R0 com o avanço da gravidade da DPOC antes e após o salbutamol. As alterações após broncodilatação foram significativas no grupo controle ($p < 0.05$) e ainda mais significativas nos grupos de pacientes ($p < 0.0001$). Em termos médios, foram observados maiores reduções percentuais de R0 nos pacientes. No entanto, as análises estatísticas mostraram que as reduções de R0 nos pacientes foram maiores que nos controles apenas no grupo I ($p < 0,004$). As alterações percentuais não foram influenciadas pela gravidade da doença (ANOVA, $p = ns$).

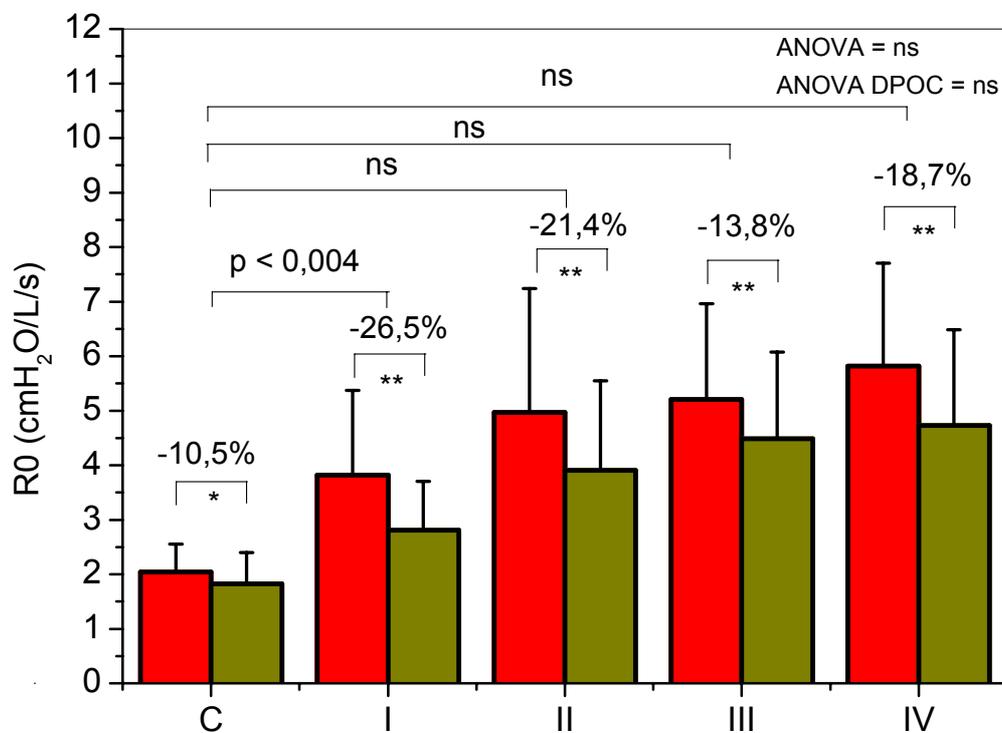


Figure 9. Resistência no intercepto zero (R0) antes (coluna vermelha) e depois do salbutamol (coluna verde) dos grupos controle e subgrupos de DPOC. %: Variação percentual. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

As alterações de Rm com o uso do broncodilatador estão mostradas na Figura 10. Após o efeito do salbutamol a Rm diminuiu significativamente em todos os grupos ($p < 0.05$). Não foram observadas diferenças significativas entre as alterações percentuais nos pacientes e no grupo controle. A variação percentual de Rm foi influenciada significativamente pela obstrução respiratória (ANOVA, $p < 0,02$).

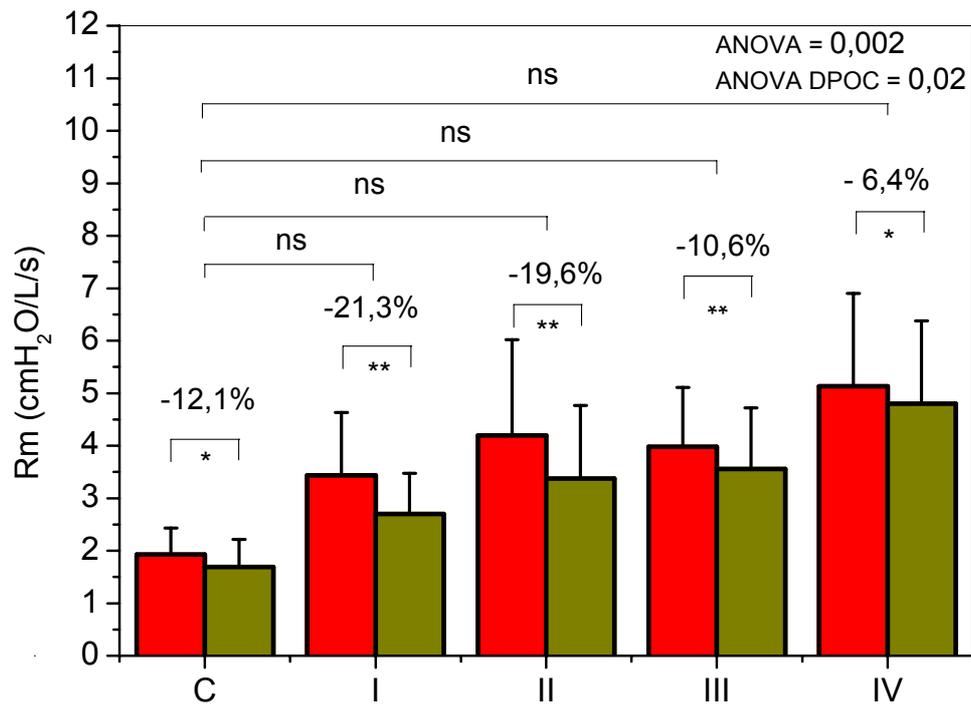


Figure 10. Resistência média (Rm) antes (coluna vermelha) e depois do salbutamol (coluna verde) dos grupos controle e subgrupos de DPOC. %: Variação percentual. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

A Figura 11 mostra as alterações de S nos diferentes graus da DPOC. Não foram observadas alterações significativas no grupo controle, enquanto nos grupos de pacientes com DPOC, todos apresentaram reduções significativas ($p < 0,05$). Embora em termos médios as reduções percentuais de S tenham sido maiores nos pacientes, estatisticamente foram observadas maiores alterações apenas na comparação entre o grupo IV e o controle. A diminuição significativa da variação percentual de S com a obstrução das vias aéreas ocorreram tanto considerando todos os indivíduos estudados (ANOVA, $p < 0,0006$), quanto considerando apenas os indivíduos com DPOC (ANOVA, $p < 0,02$).

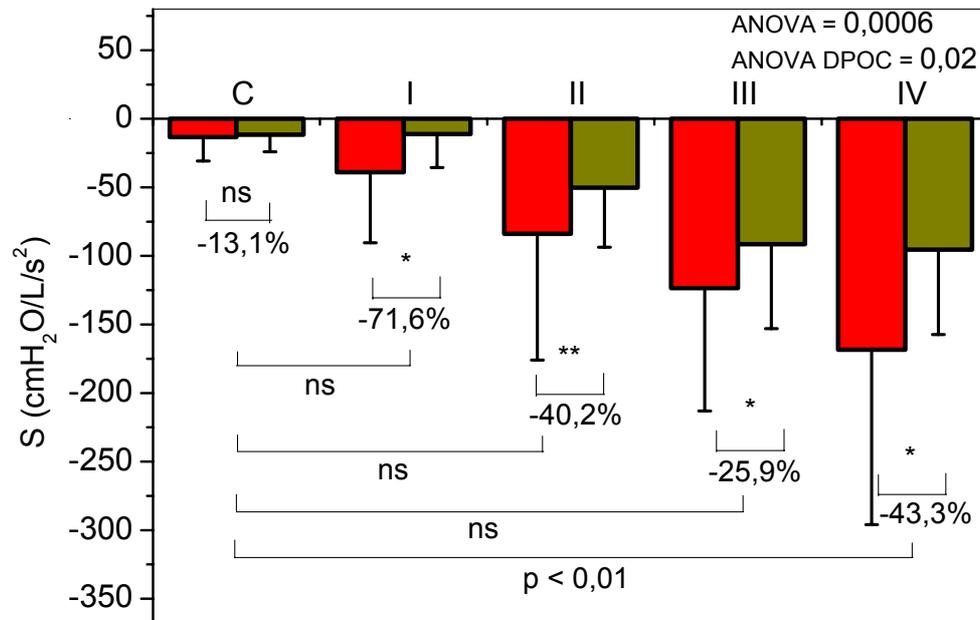


Figure 11. Inclinação da reta de resistência (S) antes (coluna vermelha) e depois do salbutamol (coluna verde) dos grupos controle e subgrupos de DPOC. %: Variação percentual. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

Parâmetros reativos

A reatância média mostra-se mais negativa com o aumento da gravidade da DPOC antes e depois do β_2 -adrenérgico agonista (Figura 12). Após a broncodilatação, a X_m se tornou menos negativa em todos os grupos ($p < 0,05$), com exceção do grupo controle. Em termos médios, as alterações percentuais foram mais elevadas nos pacientes, porém sem diferença estatística em comparação com o grupo controle. Considerando todos os indivíduos estudados, a variação percentual de X_m aumentou significativamente (ANOVA, $p < 0,04$). Considerando apenas os pacientes com DPOC, foi observado que a X_m aumentou (ANOVA, $p < 0,004$) com a progressão da obstrução nas vias aéreas.

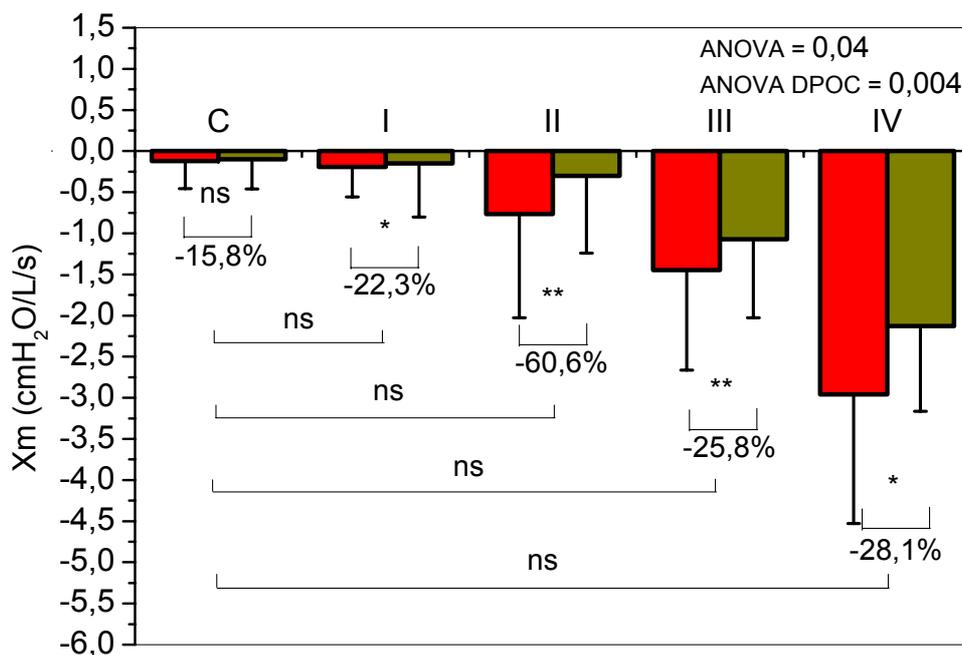


Figure 12. Reatância média (X_m) antes (coluna vermelha) e depois do salbutamol (coluna verde) dos grupos controle e subgrupos de DPOC. %: Variação percentual. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

A Figura 13 mostra valores mais reduzidos de Csr,din na DPOC. As alterações no grupo controle não foram significativas. Já nos indivíduos com DPOC a Csr,din aumentou significativamente em todos os níveis de obstrução brônquica ($p < 0,01$). As alterações percentuais não foram diferentes nos grupos de pacientes em comparação com o grupo controle. Estas alterações não foram influenciadas pelo nível de obstrução das vias aéreas (ANOVA, $p = ns$).

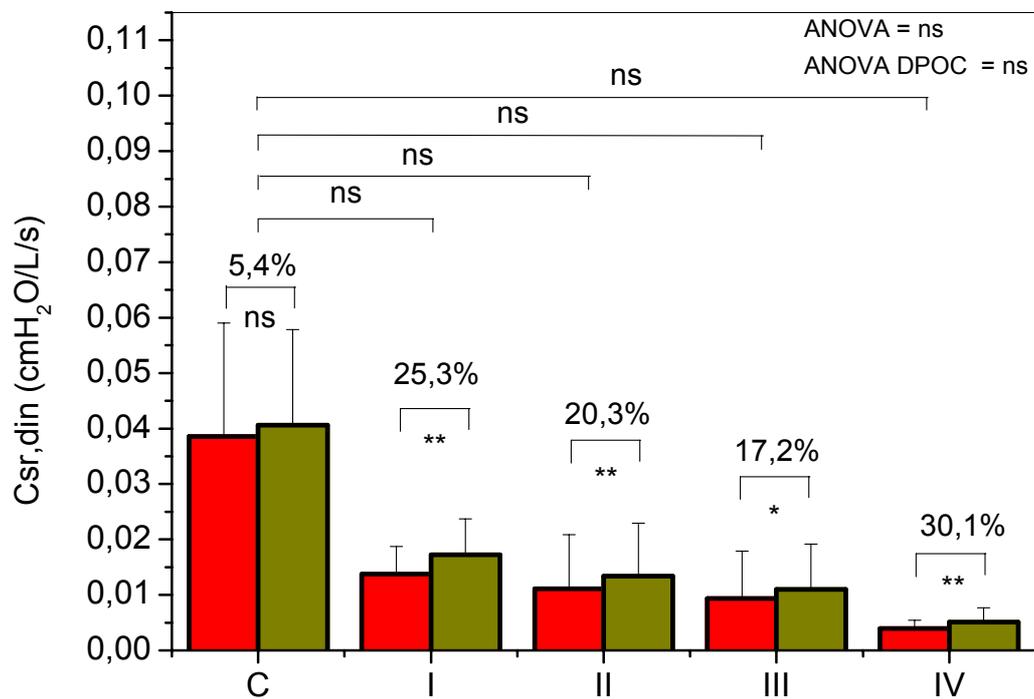


Figure 13. Complacência dinâmica do sistema respiratório (Csr,din) antes (coluna vermelha) e depois do salbutamol (coluna verde) dos grupos controle e subgrupos de DPOC. %: Variação percentual. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

Módulo da impedância do sistema respiratório

Na figura 14 foi observada uma redução significativa em Z4Hz após broncodilatação no grupo controle ($p < 0,05$) e ainda mais significativa nos pacientes ($p < 0,0001$). A redução de Z4Hz foi mais elevada percentualmente nos grupos I e II que no grupo controle. A variação percentual deste parâmetro não foi influenciada pelo aumento da gravidade da obstrução brônquica (ANOVA, $p = ns$).

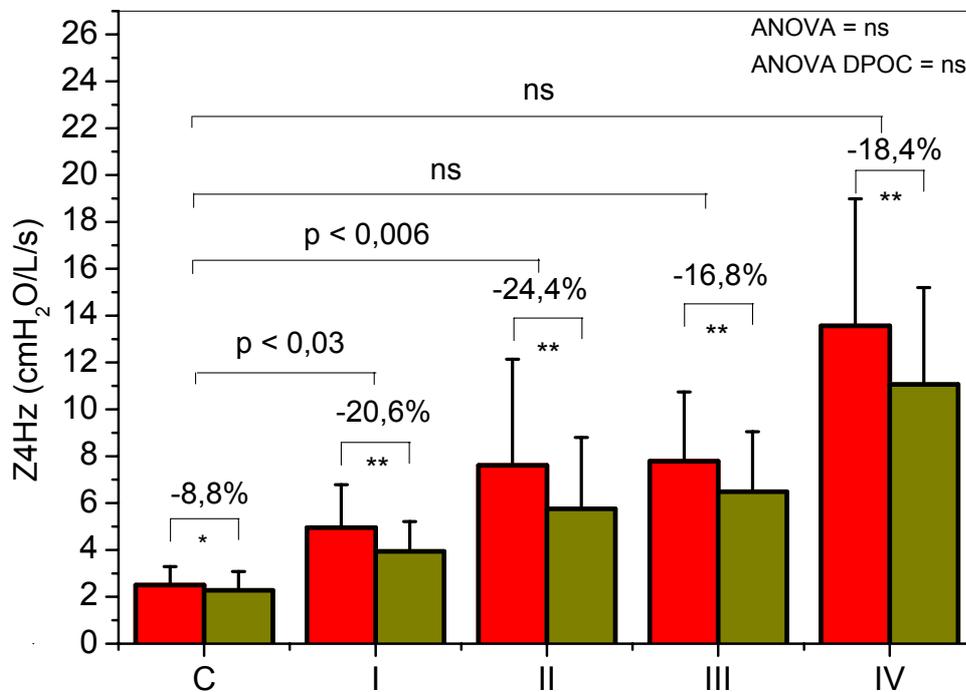


Figure 14. Impedância em 4 Hz (Z4Hz) antes (coluna vermelha) e depois do salbutamol (coluna verde) dos grupos controle e subgrupos de DPOC. %: Variação percentual. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

3.3.3 Relação da resposta broncodilatadora entre volumes e impedância

A tabela 5 mostra a associação entre as variações nos parâmetros oscilométricos e espirométricos decorrentes do uso do broncodilatador. ΔR_0 , ΔR_m e $\Delta C_{sr,din}$ não foram associadas a ΔVEF_1 e ΔCVF . Foram observadas associações fracas, porém significativas, entre ΔS e ΔX_m com ΔVEF_1 . Em contrapartida, houve uma maior associação entre $\Delta S\%$ e $\Delta VEF_1\%$. $\Delta X_m\%$, $\Delta C_{sr,din}$, $\Delta C_{sr,din}\%$ e ΔZ_{4Hz} não foram associados com os parâmetros espirométricos; apenas a $\Delta Z_{4Hz}\%$ foi significativamente associada com $\Delta VEF_1\%$ e $\Delta CVF\%$.

Tabela 5. Associação entre a broncodilatação das vias aéreas e a impedância pulmonar.

	$\Delta R0$	$\Delta R0\%$	ΔRm	$\Delta Rm\%$	ΔS	$\Delta S\%$	ΔXm	$\Delta Xm\%$	$\Delta Csr,din$	$\Delta Csr,din\%$	$\Delta Z4Hz$	$\Delta Z4Hz\%$
ΔVEF_1 (L)	ns	ns	0,18 (0,026)	ns	0,19 (0,022)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ΔVEF_1 (%)	ns	ns	-0,21 (0,012)	ns	0,32 (<0,0001)	ns	ns	ns	ns	ns	0,28 (0,0005)	0,28 (0,0005)
ΔCVF (L)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ΔCVF (%)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,29 (0,0003)	0,29 (0,0003)

Dados de correlação de Spearman para amostras não-paramétricas e significância estatística [r (p < 0,05)]. Δ (L): variação absoluta (litros) [pós-broncodilatador/pré-broncodilatador]. Δ (%): mudança percentual [(pós-broncodilatador – pré-broncodilatador/pré-broncodilatador)*100].

4 DISCUSSÃO

4.1 Características dos grupos controle, risco e DPOC classificados pela espirometria

Nosso estudo utilizou técnicas padrão ouro de função pulmonar para caracterizar e classificar os indivíduos estudados (Tabela 1). A biometria dos indivíduos tem impacto direto na função ventilatória. Por isso, foi pareado todos os dados de idade, altura e peso.

Estudos clínicos com novas drogas geralmente envolvem voluntários saudáveis. A mensuração do efeito de broncodilatadores nesses indivíduos pode ser vantajosa para avaliar se a droga tem atividade farmacológica desejada, e ainda a sensibilidade de novos métodos de diagnóstico. Alguns estudos demonstram a efetividade de broncodilatadores através da pletismografia de corpo inteiro e da espirometria em voluntários saudáveis (Houghton et al., 2004; Houghton et al., 2005; Singh et al., 2006), apesar de a espirometria ser padrão ouro, e de fácil acesso para avaliar a função pulmonar na atividade clínica. Alguns autores relatam que a espirometria é uma ferramenta de diagnóstico imperfeita para detecção de doenças de vias aéreas distais (Sturton et al., 2008).

Nós usamos o VEF_1 para classificar os níveis de gravidade da DPOC segundo o critério GOLD com os valores previstos padronizados para idade, altura e sexo. A relação $VEF_1/CVF < 0,70$ foi utilizada para ponto de corte para separar os indivíduos tabagistas e saudáveis dos pacientes com DPOC. A análise do efeito do β_2 -adrenérgico de ação curta no sistema respiratório foi realizada através das manobras de expiração forçada e respiração normal utilizando a espirometria e oscilações forçadas. O cálculo para avaliar a resposta respiratória ao broncodilatador foi feito pela diferença pós-broncodilatador e pré-broncodilatador sobre o valor pré-broncodilatador (Zerah *et al.*, 1995).

4.2 Uso da TOF para identificação das alterações mecânicas pelo critério GOLD

4.2.1 Curvas de resistência e reatância pré e pós broncodilatação

4.2.1.1 Resistência

Na tentativa de discriminar o efeito do broncodilatador na progressão da DPOC junto às alterações de mecânica ventilatória, nós analisamos as curvas de resistência e reatância em diferentes níveis de obstrução das vias aéreas (Figura 1)

Ao analisar as curvas de resistência (Figura 1A), podemos observar que o grupo controle, antes do uso do broncodilatador, apresentou-se relativamente constante em toda a faixa de frequência estudada, resultado que se encontra em concordância com a literatura (Landser et al., 1982; Melo PL et al., 2000a). Este comportamento está relacionado à homogeneidade presente no sistema respiratório de indivíduos saudáveis. Após o uso do broncodilatador, observou-se uma diminuição proporcional de R_{sr} entre 4 e 32 Hz, coerente com resultados reportados anteriormente (Manco *et al.*, 1987). Esta redução incide ao longo de toda a faixa de frequência estudada, estando provavelmente associada à redução da resistência de vias aéreas periféricas decorrente do relaxamento da musculatura lisa. É interessante observar que tal efeito ocorre mesmo em indivíduos que não apresentam distúrbio respiratório, fato relacionado a uma pequena redução do tônus bronquiolar (Cavalcanti et al., 2006a).

Em comparação com os indivíduos controle, os tabagistas também apresentaram uma curva de resistência constante entre 4 e 32 Hz, porém relativamente mais elevada (Figura 1A). Apesar desses indivíduos apresentarem espirometria normal, a curva de R_{sr} mostra alteração na resistência do sistema respiratório causado pelo tabaco. Após o efeito do salbutamol, observou-se pequena

diminuição de Rsr; contudo, a curva ainda está mais elevada do que a dos indivíduos não tabagistas (Figura 1 A).

Em relação aos pacientes com DPOC antes da utilização do broncodilatador, verificou-se um aumento de Rsr em comparação com o grupo controle. Isto ocorreu principalmente nas frequências mais baixas (Figura 1B). Este resultado é coerente com resultados reportados anteriormente na literatura e reflete maiores obstruções respiratórias presentes em indivíduos com DPOC (MacLeod e Birch, 2001; Melo PL et al., 2000a). Vale ressaltar que o grupo composto pelos indivíduos portadores de DPOC apresentou uma dependência negativa de Rsr, com a frequência principalmente entre 4 e 16 Hz. Este fenômeno reflete o comportamento de um sistema respiratório não homogêneo, ou seja, com a presença de diferentes constantes de tempo nas vias respiratórias. Tais alterações se tornam mais pronunciadas com o aumento da obstrução das vias aéreas (Figura 1B, C, D e E). Após o uso do β_2 -agonista de ação curta, a Rsr foi reduzida em todos os subgrupos de DPOC, principalmente em baixas frequências, sendo também evidente uma redução da dependência negativa da curva de Rsr com a frequência. Estudos anteriores analisando adultos portadores de asma e DPOC reportaram resultados similares (Van Noord et al., 1994; Zerah et al., 1995).

4.2.1.2 Reatância

Ao analisar as curvas de Xsr (Figura 1F), observamos que o grupo controle obteve valores levemente negativos em baixas frequências, os quais se tornaram positivos nas frequências mais elevadas. Curvas constantes de reatância em função da frequência em indivíduos saudáveis também foram descritos por outros estudos (Costa et al., 2008; Di Mango et al., 2006). Após o uso do broncodilatador, esta curva praticamente não sofreu alterações na faixa de frequência estudada, coerente com os achados de outros autores (Cavalcanti et al., 2006a).

Em indivíduos tabagistas, a curva Xsr se apresentou mais negativa comparada à dos indivíduos controle (Figura 1F), o que demonstra uma disfunção das propriedades elásticas do sistema respiratório. Estes resultados são coerentes com os achados de Faria et al. (Faria et al., 2009; Faria et al., 2010). Após o efeito

do broncodilatador, houve uma ínfima melhora na curva de reatância, principalmente em frequências mais baixas. É importante salientar que as frequências mais baixas são mais sensíveis para detectar alterações mecânicas do sistema respiratório (Figura 1 B).

Nos pacientes o decréscimo da Xrs foi proporcional ao aumento da obstrução brônquica (Figura 1G, H, I e J) apresentando valores mais negativos inicialmente, com uma dependência positiva com a frequência mais evidente. Tal evidência ocorre nas frequências mais baixas, o que geralmente resulta no aumento da frequência de ressonância. Relatos semelhantes também foram encontrados com outras doenças pulmonares (Cavalcanti et al., 2006a). Esta dependência está relacionada à heterogeneidade de constrictões periféricas, que resulta em fechamento total ou parcial de algumas vias aéreas, caracterizando a presença de diferentes constantes de tempo pulmonares (Lutchen e Gillis, 1997). A diminuição da Xrs após o uso do broncodilatador ocorreu principalmente em baixas frequências em todos os estágios de gravidade da DPOC.

4.2.2 Alterações dos parâmetros resistivos e reativos pelo critério de obstrução GOLD

Di Mango et al. (2006) observaram aumento significativo dos parâmetros resistivos e reativos com os níveis de obstrução das vias aéreas antes do uso do broncodilatador. Este é o primeiro estudo que verificou a classificação de obstrução da DPOC após teste de broncodilatação através dos parâmetros oscilométricos. Os resultados apresentados nas figuras são coerentes com os dados do estudo citado (Di Mango et al., 2006).

4.2.2.1 Parâmetros resistivos

Resistência no intercepto (R0)

Observou-se, inicialmente, uma significativa elevação das médias de R0 (Figura 2; $p < 0,000001$), com o agravamento da obstrução das vias aéreas. Em contraste com os resultados do presente trabalho, Brochard et al. (1987), estudando não fumantes, ex-fumantes e fumantes, obtiveram elevações não significativas de R0, na comparação entre os grupos citados. As diferenças entre os resultados do presente estudo e do citado podem ser explicadas, ao menos parcialmente, pela diferença entre os instrumentos utilizados (Brochard et al., 1987). Por outro lado, Coe e colaboradores (1989), em concordância com nossos resultados, observaram elevações significativas de resistência total em 6Hz, estudando não fumantes e fumantes (Coe et al., 1989). Estudos anteriores do nosso grupo já demonstraram elevação de R0 em tabagistas (Faria et al., 2009) e DPOC (Di Mango et al., 2006) classificados de acordo com o grau de obstrução pré broncodilatador, em comparação a indivíduos normais não tabagistas. Peslin et al. (1981) também relataram aumento de R0 em tabagistas, em comparação a não tabagistas (Peslin et al., 1981). Por outro lado, na comparação do grupo tabagista e o grupo leve não foi observado diferença significativa (Figura 2). Isto pode estar associada com obstrução das pequenas vias aéreas (Lorino et al., 1997). Uma vez que é sabido que os efeitos do tabagismo começam nas vias aéreas periféricas, podemos especular que este aumento está associado com esta seção da árvore brônquica. O aumento da R0 reflete a piora da obstrução das vias aéreas nos grupos de risco e DPOC. Dando suporte a esta interpretação, as anormalidades morfológicas das pequenas vias aéreas e a progressão dessas alterações acarretam aumento da deterioração do processo fisiopatológico da DPOC.

Resistência média (Rm)

A obstrução de vias aéreas centrais pode explicar o aumento dos valores de Rm (Figura 3; $p < 0,000001$). Estes resultados são consistentes com aqueles descritos por Janssens et al. (2001), que obtiveram aumento nos valores de Rm na presença de obstrução brônquica (Janssens et al., 2001). Hayes et al. (1979) não acharam diferença significativa em Rm, quando compararam não fumantes e fumantes (Hayes et al., 1979). A inflamação crônica, hipersecreção de muco e remodelamento causa obstrução dessas vias aéreas, (Aubier et al., 2010) e isto poderia explicar o aumento dos valores de Rm. Os resultados apresentados na Figura 3 demonstram diferenças significativas entre os grupos controle, risco e DPOC estágio leve de obstrução das vias aéreas. Estes dados não são consistentes com os descritos por Di Mango et al., analisando indivíduos saudáveis e DPOC pré broncodilatador (Di Mango et al., 2006). Resultados semelhantes àqueles do grupo de pacientes DPOC leve, mostrados na Figura 3, foram obtidos por Pham et al (1995), em um rastreamento epidemiológico sobre doenças respiratórias ocupacionais em mineiros (Pham et al., 1995). Estes resultados sugerem que a Rm pós broncodilatador pode ser útil na detecção de modificações precoces na DPOC e, ao contrário de outros estudos também tem sensibilidade para detectar gravidade. Recentemente, Crapo et al (2003) sugeriram que a TOF poderia ser útil como uma alternativa à espirometria, nas avaliações de obstrução nas vias aéreas na DPOC (Crapo et al., 2003).

Inclinação da reta da curva de resistência (S)

Em concordância com os resultados apresentados na Figura 4, trabalhos prévios apresentaram valores de S próximo de zero, em indivíduos normais (Carvalhoes-Neto et al., 1995; Di Mango et al., 2006). Landser et al. (1982) e Hayes et al. (1979) mostraram que, embora houvesse valores de S mais negativos para fumantes do que em não fumantes, a diferença foi pequena e não significativa (Hayes et al., 1979; Landser et al., 1982). Di Mango et al. (2006) também

encontraram uma diferença não significativa quando comparam os controles e DPOC com obstrução leve pré broncodilatador (Di Mango et al., 2006). Os resultados da Figura 4 são coerentes com os dados dos estudos citados. O sistema respiratório dos pacientes DPOC tornou-se progressivamente mais heterogêneo com o aumento da obstrução das vias aéreas. Valores médios pós broncodilatador de S mais negativos foram observados nos indivíduos com aumento da obstrução de vias aéreas, este comportamento reflete a maior não-homogeneidade pulmonar e o maior efeito da impedância *shunt* nestes indivíduos (Cavalcanti et al., 2006b; Lorino et al., 1993; McDonough et al., 2011).

4.2.2.2 Parâmetros reativos

Reatância média (X_m)

A análise de X_m mostrou que o grupo controle apresentou valor médio significativamente mais positivo do que o grupo de risco e DPOC leve (Figura 5; $p < 0,000001$). Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Costa et al (2008), estudando indivíduos não tabagista, tabagistas e com distúrbio ventilatório obstrutivo leve pré broncodilatador (Costa et al., 2008). O grupo controle apresentou valores de X_m semelhantes aos obtidos por Landser et al. (1982) e Rotger et al. (1991) mostrando valor médio menos negativo de X_m em relação aos pacientes com DPOC. Este resultado pode ser explicado pela presença de um sistema respiratório mais homogêneo em indivíduos saudáveis (Landser et al., 1982; Rotger et al., 1991). Nos pacientes com DPOC foi verificado valores mais negativos com o aumento da gravidade da doença (Figura 5). Estes resultados foram coerente com os achados de Pasker et al. (1996). A reatância é afetada pelo fechamento das vias aéreas ou desenvolvimento de pontos de choque, refletindo a limitação do fluxo expiratório (Diba et al., 2011). Assim, quando a reatância é medida em baixa frequência pela FOT nos pacientes com DPOC, o sinal oscilatório não pode passar através dos pontos de estrangulamento para atingir os alvéolos, resultando numa

redução acentuada e, portanto, o valor das alterações de reatância passa ser mais negativos fisiologicamente (Kanda et al., 2010; O'donnell et al., 2004).

Complacência dinâmica (Csr,din)

Os valores da Csr,din diminuem significativamente (Figura 6; $p < 0,000001$) com o aumento da obstrução das vias aéreas. Resultados semelhantes pré broncodilatador foram relatados por outros autores (Hayes et al., 1979). De acordo com Hyatt et al (1997), a redução nos valores da Csr,din pode indicar uma redução da complacência pulmonar ou um aumento na resistência das vias aéreas (Hyatt RE et al., 1997). Estes resultados confirmam observações de outros estudos do nosso grupo, indicando que a Csr,din pode ser útil na identificação da DPOC (Di Mango et al., 2006; Faria et al., 2009). O valor médio do grupo controle (Figura 6) pode ser explicado pelo fato de que, em indivíduos saudáveis, o sistema respiratório é mais homogêneo e apresenta complacências mais elevadas (Di Mango et al., 2006). O grupo de risco apresentou diferença significativa ($p < 0,00017$) dos indivíduos não tabagistas (controle), o que poderia ser associado com um aumento na resistência das vias aéreas periféricas ou com uma redução na complacência do sistema respiratório. Nossos achados estão de acordo com os resultados de Verbank et al. (2004) obtidos em fumantes com espirometria normal e 10 marcos-anos de carga tabágica, o que indica mudanças iniciais de pequenas vias aéreas em ambas as zonas, incluindo zonas condutoras e compartimentos acinares do pulmão (Verbanck et al., 2004).

4.2.2.3 Módulo da impedância do sistema respiratório

Impedância do sistema respiratório em 4 Hz (Z4Hz)

Como pode ser visto na Figura 7, as modificações nas propriedades resistivas e elásticas com o aumento da obstrução das vias aéreas resultaram em aumentos

significativos ($p < 0,000001$) na Z4Hz . Este parâmetro está relacionado com a carga mecânica total do sistema respiratório. Provavelmente, ele pode ser associado com a fadiga e a dispneia em pacientes DPOC. O grupo controle apresentou valores de Z4Hz semelhantes aos obtidos por Faria et al. (2009) mostrando valor médio de impedância significativamente menor do que indivíduos tabagistas normais ao exame espirométrico (Faria et al., 2009). Di mango et al. reportaram diferença significativa entre o grupo controle e DPOC leve. Estes resultados são coerentes com os dados encontrados nesse estudo (Figura 7). Williamson et al. (2011) relatam que as propriedades elásticas das vias aéreas proximais são alteradas nas doenças pulmonares obstrutivas. Tais mudanças refletem a alteração no equilíbrio entre a distensibilidade das paredes das vias aéreas e tração radial exercida sobre essas vias aéreas, envolvendo parênquima pulmonar favorecendo o estreitamento das vias aéreas. Tais alterações podem ser encontradas em qualquer fase de gravidade da doença, pois está associada ao fenótipo da DPOC (Williamson et al., 2011).

4.2.3 Acurácia dos parâmetros da TOF pelo critério GOLD

Embora diversos de índices tenham sido utilizados para medir o desempenho de sistemas de diagnóstico (Hilden, 1991; Lee e Hsiao, 1996), a área sob a curva ROC (AUC) tem a interpretação clinicamente útil de representar a probabilidade de discriminar corretamente entre dois sujeitos em um par aleatoriamente selecionado de indivíduos normais e anormais (Hanley e McNeil, 1982; Swets e Pickett, 1983). No presente estudo, 0,75 é considerado o valor de corte para um discriminador útil (Faria et al., 2012). É importante salientar que os valores da acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade se tornaram maiores com o aumento da gravidade da DPOC (Tabela 2).

Assim, em estágios iniciais o R0 atingiu valores aceitáveis, identificando as alterações respiratórias, devido à obstrução das vias aéreas com uma sensibilidade de $> 77,8\%$ e uma especificidade de 84% (Tabela 2). Os nossos achados de Rm contrariam a hipótese de Hayes et al, que sugerem que este parâmetro não seria útil na detecção de alterações precoces causada pelo hábito tabágico. Quando o indivíduo apresenta obstrução leve este parâmetro chega a um valor de AUC $> 90\%$

que foi considerado útil para uso clínico pelos critérios utilizados neste estudo com uma sensibilidade > 88,9% e uma especificidade > 80% (Tabela 2). Faria et al. (2010) sugerem que o parâmetro S pode não ser suficientemente sensível para detectar as alterações precoces nas vias aéreas devido ao tabagismo, o que é coerente com nossos achados quando comparamos os grupos controle, risco e DPOC leve. Por outro lado, este parâmetro apresentou acurácia diagnóstica para uso clínico nos estágios mais tardios da doença (Tabela 2).

Em relação aos parâmetros reativos, o parâmetro X_m atingiu um valor limítrofe de AUC, e não pode ser considerado adequado em todos os estágios de obstrução das vias aéreas. Por outro lado, a $C_{sr,din}$ atingiu valores (AUC $\geq 0,92$) considerados de alta acurácia para uso clínico (Golpe et al., 1999; Swets, 1988), identificando modificações respiratórias em diferentes estágios de gravidade da DPOC com uma sensibilidade de > 81,5% e uma especificidade de > 84% (Tabela 2). De acordo com os resultados da análise inicial descrita na Tabela 2, se observou que este parâmetro alcançou uma AUC adequada para detectar precocemente alterações respiratórias na amostra estudada. Na verdade, Z4Hz foi uma das medidas mais adequada para usar para identificar corretamente as modificações respiratórias em todos os estágios de gravidade da DPOC, com uma sensibilidade > 81% e uma especificidade > 84% (Figura 8; Tabela 2). Estes resultados são coerentes com os achados de Silva et al. (2011).

4.3 Variações espirométricas e oscilométricas em termos absolutos e percentuais nos estágios da DPOC

4.3.1 Variações espirométricas

Conforme esperado, os parâmetros espirométricos observados antes e após o uso da medicação broncodilatadora se reduziram com a progressão da obstrução respiratória (Tabela 3).

Estudos recentes relatam que ainda não há consenso sobre como a resposta broncodilatadora deve ser expressa: em termos absolutos ou como porcentagem do

valor inicial (Pellegrino et al., 2005b), ou como porcentagem do valor previsto (Quanjer et al., 1993). Em geral, Tan et al. (Tan et al., 2012) evidenciaram, através de uma grande base populacional, um suporte para o uso do aumento de 10% em relação ao VEF_1 previsto para determinar a reversibilidade broncodilatadora. Em relação aos indivíduos saudáveis, a tabela 3 mostra que a variação absoluta dos parâmetros espirométricos não foi significativa após medicação broncodilatadora. Estes resultados foram coerentes com estudos recentes que reportam variação percentual máxima $< 10\%$ do VEF_1 com base na utilização de brometo de ipratrópio (Singh et al., 2006) e salbutamol (Houghton et al., 2004).

Indivíduos portadores de DPOC no estágio I não apresentaram variação significativa ao broncodilatador (Tabela 3). Isto provavelmente se deve a uma pequena alteração do tônus brônquico refletido no aumento do diâmetro das vias aéreas que resulta em uma resistência levemente diminuída com pouca variação do fluxo e do volume expirado. Indivíduos com obstrução em estágios mais avançados (II a IV; Tabela 3), ao contrário, apresentaram resposta broncodilatadora estatisticamente significativa.

Shermer et al, (2007) também observaram variação da resposta broncodilatadora com o aumento da gravidade da DPOC. Estes autores sugeriram que a resposta, em termos absolutos e percentuais de VEF_1 , é maior nos pacientes mais leves. No presente trabalho (Tabela 3), não observamos alteração significativa na resposta com a obstrução nos pacientes DPOC em termos absolutos de VEF_1 . Ao contrário do observado por Shermer et al. (2007), $\Delta VEF_1(\%)$ aumentou com a obstrução das vias aéreas. Este aumento do VEF_1 está provavelmente relacionado a um maior efeito do broncodilatador sobre o diâmetro das vias aéreas na presença de maiores graus de obstruções. Isto resulta em alterações mais marcantes de resistência (Prange, 2003) e, conseqüentemente, maiores alterações em VEF_1 .

Os autores citados (Shermer et al, 2007) também sugerem que, em termos de CVF, a resposta é maior nos estágios mais graves. Os resultados descritos na Tabela 3 estão em concordância com esta sugestão. De acordo com O'Donnell (O'donnell, 2008), nos estágios mais avançados da DPOC (II-IV) o estreitamento das vias aéreas torna-se maior combinado ao remodelamento, perda do recuo elástico e colapso das vias aéreas, os quais promovem aprisionamento aéreo. Esta descrição é coerente com a diminuição da CVF descrita na Tabela 3. A broncodilatação

significativa observada nesses indivíduos diminui o volume minuto e o trabalho muscular e melhora o tempo de esvaziamento reduzindo a hiperinsuflação comum nesses estágios da DPOC (Ferguson, 2006). Tais alterações refletem o aumento da CVF descrita na tabela 3 em termos absoluto e percentual. De maneira geral, nossos dados reforçam a hipótese de Shermer et al. (2007), que sugere que pacientes com DPOC leve diferem dos graves quanto à resposta ao broncodilatador.

4.3.2 Variações oscilométricas

4.3.2.1 Variações dos parâmetros resistivos

A descrição destas propriedades pela TOF inclui os efeitos das vias respiratórias, do tecido pulmonar e da resistência da parede torácica (R_0), das vias aéreas centrais (R_m) e homogeneidade da ventilação (S). A resistência medida pela TOF é considerada uma variável útil na análise da resposta broncodilatadora em portadores de doenças obstrutivas (Cavalcanti et al., 2006a; Costa et al., 2009; Zerah et al., 1995). Entretanto, os poucos estudos que abordaram este assunto avaliaram apenas estágios mais avançados da DPOC. No melhor do conhecimento dos autores, este é o primeiro trabalho que aborda o efeito da medicação broncodilatadora com o aumento da obstrução nas vias aéreas.

Em sujeitos normais, Manco et al., (Manco et al., 1987) encontraram pequeno decréscimo da resistência respiratória total seguida a administração de isoproterenol, o que é coerente com nossos achados (Figuras 9 e 10). Farmacodinamicamente, o salbutamol é um estimulante β_2 -adrenérgico que age no pulmão, relaxando a musculatura lisa das vias aéreas (Chiappori et al., 2012). Este efeito pode ser verificado mesmo em indivíduos que não apresentam distúrbios respiratórios (Tabela 4). (Cavalcanti et al., 2006a) Por outro lado, o salbutamol não teve impacto significativo na homogeneidade do sistema respiratório desses indivíduos (Figura 11). Este resultado é consistente com dados publicados anteriormente na literatura (Cavalcanti et al., 2006a) e pode ser explicado pelo fato

do sistema respiratório de indivíduos saudáveis ser considerado um sistema homogêneo (Kaczka et al., 1997) antes do uso do broncodilatador.

As variações percentuais dos valores de resistência em voluntários saudáveis (Figura 9 e 10) foram coerentes com as mensurações de resistência (R5 e R20 Hz) obtidas por outros autores através da oscilometria de impulso. Nos estudos citados, foram observadas variações dos parâmetros de resistência entre 10 e 20%. (Houghton et al., 2004; Houghton et al., 2005). Estudos recentes mostram que este certo grau de variação na resistência pode ser esperado nas mensurações de indivíduos saudáveis sob o efeito do broncodilatador (Singh et al., 2006).

Por outro lado, foram observadas maiores reduções percentuais de R0 nos indivíduos com DPOC (Figura 9), assim como em termos de valores absolutos (Tabela 4), em comparação ao grupo controle. As reduções de percentuais de R0 (Figura 9) foram coerentes com estudos anteriores de Lorino et al, (1997) analisando pacientes moderados, e Zerah et al, (1995) analisando pacientes com obstrução grave. De acordo com Lorino et al., (1997) $\Delta R0\%$ reflete principalmente mudanças nas resistências das vias aéreas, originando uma redistribuição do gás (Lorino et al., 1997).

A tabela 4 mostra que, embora exista uma tendência à redução da variação de R0 com o aumento da obstrução, esta diminuição não foi significativa. Em concordância com estes resultados, $\Delta R0$ não apresentou diferença significativa em diferentes classes de obstrução em asmáticos (Veiga et al., 2009).

A Figura 10 mostra que a Rm se reduziu em todos os grupos estudados. Estes achados são consistentes com estudos anteriores de nosso grupo (Costa et al., 2009), assim como de outros pesquisadores (Van Noord et al., 1994). Wouters et al. não encontraram diminuição significativa de resistência entre 12 e 52 Hz no grupo DPOC. (Wouters et al., 1989) Isto pode ser explicado pelo fato dos autores citados estudarem uma faixa de frequência relativamente alta. Sabemos atualmente que a obstrução é avaliada com maior acurácia em frequências mais baixas, principalmente na faixa até 16 Hz. (Cavalcanti et al., 2006a; Di Mango et al., 2006; Oostveen et al., 2003).

Outra característica importante mostrada na Figura 10 é a presença de uma redução nas alterações de Rm com o aumento da obstrução das vias aéreas, sendo altamente significativa. Esta redução é também observada nos valores médios de redução de Rm descritos na Tabela 4. De acordo com Jeffery (Jeffery, 2001), nos

estágios mais avançados da DPOC ocorre o remodelamento das vias aéreas. Isto provavelmente justifica a diminuição da broncodilatação nas vias aéreas centrais, refletidas por R_m , nos estágios mais avançados.

O uso do salbutamol diminuiu significativamente o valor de S em todos os estágios de gravidade da DPOC (Figura 11). Em concordância com resultados apresentados na Tabela 4, Zerah et al., avaliando pacientes DPOC grave observaram diminuição significativa do valor absoluto de S . (Zerah et al., 1995) Este parâmetro está relacionado à heterogeneidade das propriedades mecânicas dos pulmões (Oostveen et al., 2003). Assim, a diminuição de S pode espelhar uma tendência à melhora da homogeneidade da ventilação pela redução da impedância respiratória (Zerah et al., 1995). Isto provavelmente pode ser um dos motivos da melhora da dispneia em pacientes com DPOC. É importante ressaltar que a variação percentual de S diminuiu significativamente com a obstrução das vias aéreas (Figura 11), o que indica a presença de um menor efeito em pacientes em estágios mais avançados.

Embora o uso do salbutamol tenha reduzido os parâmetros de resistência nos portadores de DPOC (Figura 9, 10 e 11; Tabela 4), estes ainda se apresentaram alterados nos pacientes em comparação com o grupo controle. Isto se deve as alterações associadas às modificações mecânicas (inflamação crônica, hipersecreção de muco e remodelamento) presente nesta doença, indicando que nem todos os fatores responsáveis por elevação da resistência e desequilíbrios nas constantes de tempo foram eliminados com o uso do medicamento (Veiga et al., 2009).

4.3.2.2 Variações dos parâmetros reativos

A reatância do sistema respiratório resulta da contribuição dos componentes inerciais e elásticos, sendo este último dominante em baixas frequências. Em sujeitos normais, a X_m assumiu valores levemente negativos (Figura 2). Houghton et al. (Houghton et al., 2004; Houghton et al., 2005) e Singh et al. (Singh et al., 2006) não observaram mudança significativa da reatância em 5 Hz após o efeito de broncodilatadores de curta e longa duração em sujeitos saudáveis, resultado

coerente com nossos achados (Figura 2A, Tabela 4). Isto indica que as propriedades reativas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis não se alteram após broncodilatação (Singh et al., 2006).

Por outro lado, pacientes com DPOC apresentam valores mais negativos com o aumento da obstrução das vias aéreas. As anormalidades da X_m foram reduzidas com o uso de broncodilatadores (Figura 12; Tabelas 4). Estes achados são coerentes com resultados anteriores (Van Noord et al., 1994; Wesseling et al., 1992; Wouters et al., 1989) e refletem a melhora na distribuição da ventilação pulmonar (Cavalcanti et al., 2006a; Costa et al., 2009).

As variações de X_m em termos absolutos aumentaram com a obstrução das vias aéreas (Tabela 4), enquanto em termos percentuais foi observada uma diminuição (Figura 12) altamente significativa. De acordo com Wouters et al. (1989), a inalação de 400 mcg de salbutamol aumenta a variação da reatância em termos absolutos, em todas as frequências. (Wouters et al., 1989) Van Noord et al. (1994) encontraram variações em termos absolutos e percentuais mais pronunciadas em baixas frequências (Van Noord et al., 1994).

Apesar de a broncodilatação provocar aumento nos valores da reatância em todos os estágios de gravidade da DPOC, estes continuam mais negativos quando comparados ao controle. Estudos realizados por Dellacá et al. (2004, 2006 e 2007) denotam que mudanças em X_{rs5Hz} podem refletir o número de pontos de choque e sua distribuição na árvore brônquica. (Dellaca et al., 2004; Dellaca et al., 2006; Dellaca et al., 2007) Com base nesse conceito, nossa hipótese é que o efeito do broncodilatador diminui o número de pontos de choque e, conseqüentemente, a limitação do fluxo aéreo (Crapo et al., 2003).

A $C_{sr,din}$ se reduz com a obstrução das vias aéreas e com a não-homogeneidade do sistema respiratório. Antes da utilização do salbutamol, foram observados valores reduzidos de $C_{sr,din}$ com o aumento da obstrução das vias aéreas (Figura 13), resultados coerentes com os obtidos em estudos anteriores com indivíduos portadores de DPOC (Di Mango et al., 2006) e asma (Cavalcanti et al., 2006b). Ao contrário do observado em normais, $C_{sr,din}$ aumentou após a utilização do broncodilatador em todos os estágios de gravidade da DPOC (Figura 13). De acordo com Delacourt et al., isto pode ser explicado pelo fato do broncodilatador atuar melhorando a complacência da parede das vias aéreas e relaxando a musculatura lisa dos brônquios. (Delacourt et al., 2000) Outros autores mostraram

um aumento da $C_{sr,din}$ após o uso do salbutamol em pacientes com obstrução nas vias aéreas (Lorino et al., 1997).

As variações em termos percentuais (Figura 13) e absolutos (Tabela 4) não se modificaram com a gravidade da DPOC. A mudança da complacência reflete principalmente eventos ocorridos na periferia das vias aéreas. Sendo assim, o aumento da complacência provavelmente reflete a melhoria da expansibilidade pulmonar, associada à dilatação das vias aéreas periféricas. Esse aumento resulta da melhora da homogeneidade pulmonar após a inalação do salbutamol (Lorino et al., 1997). Por outro lado, a broncodilatação em pequenas vias aéreas causa diminuição da hiperinsuflação, conduzindo à melhora da complacência pulmonar (Borrill et al., 2005).

4.3.2.3 Variações do módulo da impedância do sistema respiratório

A Z_{4Hz} está relacionada com a carga mecânica total do sistema respiratório, incluindo efeitos resistivos e elásticos. Portanto, este parâmetro pode ser associado com o aumento do trabalho ventilatório, fadiga e dispneia, achados típicos em pacientes com DPOC. (Faria et al., 2009) Este parâmetro se reduziu após o uso do broncodilatador em todos os grupos estudados (Figura 14). A variação devido ao uso do broncodilatador foi semelhante em todos os grupos, com exceção do grupo controle. Este último grupo apresentou pequena variação, provavelmente associada a uma resposta fisiológica envolvendo epitélio das vias aéreas, nervos, mediadores e musculatura lisa dos brônquios. (Baldi et al., 2010; Kaczka e Dellaca, 2011; Pellegrino et al., 2005b) Os portadores de DPOC apresentam diminuição da Z_{4Hz} em todas as classes de gravidade dessa doença (Figura 14, Tabela 4). Comparando o grupo de pacientes com obstrução leve e os indivíduos normais, observamos maior redução de Z_{4Hz} nos pacientes (Figura 14). Walker et al. atribuem a melhora da permeabilidade dos brônquios à reatividade brônquica comum em fumantes no estágio leve da DPOC. (Walker et al., 2009) Na doença mais grave, o aumento da reatividade brônquica é geralmente atribuído a uma excessiva redução do calibre da via aérea, que amplifica o efeito do broncodilatador sobre o fluxo expiratório. As alterações na tração radial favorecendo o estreitamento das vias aéreas podem ser

encontradas em qualquer fase de gravidade da doença, pois estão associadas ao fenótipo da DPOC (Friedlander et al., 2007; McDonough et al., 2011). Tais distúrbios promovem alterações biomecânicas que foram adequadamente identificadas através da TOF. Esta técnica foi capaz de mostrar a influência do β_2 -adrenérgico nessas alterações, sugerindo uma explicação plausível para melhora da dispneia, independente da reversibilidade brônquica e da classificação de gravidade da DPOC.

4.3.3 Relação da resposta broncodilatadora entre volumes e impedância

As associações entre as variações de volumes e dos parâmetros da TOF foram fracas ou inexistentes (Tabela 5). Isto sugere que a avaliação da mecânica respiratória pela TOF fornece informações diferentes das obtidas pelos métodos tradicionais. Desta maneira, estas análises podem contribuir para complementar o entendimento obtido a partir dos métodos tradicionais, aprimorando nosso conhecimento sobre a fisiopatologia envolvida.

A associação mais forte observada foi entre ΔX_m e ΔCVF (Tabela 5). Isto indica que ΔX_m está relacionado à diminuição da hiperinsuflação. Kosciuch et al. (2009), encontraram diminuição significativa da relação $\Delta X_{rs}/\Delta Volume$ após ação do salbutamol. Estes autores sugerem que a ventilação é bastante heterogênea, seja na bronquite crônica ou no enfisema, e que a diminuição após o uso de broncodilatador indica que a causa da heterogeneidade da ventilação está presumivelmente localizada nas vias aéreas periféricas (Kosciuch et al., 2009).

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

De maneira similar ao que ocorre com outros métodos de avaliação pulmonar, a TOF tem limitações práticas que precisam ser consideradas. A presença de shunt pode introduzir alterações na impedância respiratória que podem mascarar as informações associadas à fisiologia e fisiopatologia. (Farre et al., 1998) Visando minimizar estes erros, as bochechas dos indivíduos foram firmemente sustentadas com as mãos durante os ensaios. Outra fonte de erros se refere ao sinal de ruído associado à ventilação espontânea. No presente estudo, estes erros foram reduzidos por meio da utilização de uma função de coerência mínima de 0,9, o que garante a presença de erros menores que 5%. (Cavalcanti et al., 2006a)

A outra limitação em nosso estudo pode estar relacionada aos estágios de gravidade da DPOC. Devido ao subdiagnóstico da doença houve dificuldades para encontrarmos voluntários no estágio leve da obstrução brônquica. No outro extremo estão os pacientes muito graves que na sua maioria exacerbam com frequência e geralmente possuem complicações extra-pulmonares importantes que impossibilitam a realização dos exames. Outros aspectos que podem influenciar a resposta broncodilatadora não foram vistos neste trabalho, como o impacto na diminuição da heterogeneidade ventilatória e sua relação com a dispneia, capacidade de exercício e hiperinsuflação nas diferentes classes de gravidade da DPOC.

6 CONCLUSÕES

A biomecânica pulmonar se mostrou diferente de acordo com as alterações apresentadas pelas vias aéreas dos indivíduos saudáveis, tabagistas e DPOC em diferentes níveis de gravidade mesmo após a broncodilatação. Foi importante notar que, tanto o grupo de risco (tabagistas normais ao exame espirométrico) quanto os pacientes com DPOC leve apresentaram alterações semelhantes, demonstradas pela TOF.

A TOF fornece informações complementares aos métodos tradicionais com alta acurácia diagnóstica, que podem contribuir para aprimorar nosso conhecimento sobre o efeito da medicação broncodilatadora, principalmente em pacientes em diferentes níveis de gravidade.

Em voluntários sadios o uso de salbutamol resultou em pequenas reduções de resistência, sem, no entanto, afetar significativamente as propriedades reativas do sistema respiratório. Por outro lado, em pacientes com DPOC, foi observada melhora nas propriedades resistivas e reativas tanto no estágio leve quanto no estágio mais grave da doença.

Além disso, foi verificado que a medida da impedância não é dependente do volume e que a broncodilatação ocorre em todas as fases da progressão da DPOC, diminuindo a heterogeneidade da ventilação.

Por fim, a TOF mostrou ser útil no estudo do efeito do salbutamol nas propriedades mecânicas do sistema respiratórios dos indivíduos saudáveis, tabagistas e com DPOC em diferentes níveis de obstrução, quando comparada com dados da espirometria. Nossos resultados fornecem fundamentação fisiológica para indicação da terapêutica broncodilatadora, principalmente em pacientes nos estágios mais leves da DPOC.

REFERÊNCIAS

- Aliverti A and Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol* 2008; 105:749-51.
- Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, et al. [COPD and inflammation: statement from a French expert group: inflammation and remodelling mechanisms]. *Rev Mal Respir* 2010; 27:1254-66.
- Baldi S, Dellaca R, Govoni L, Torchio R, Aliverti A, Pompilio P, et al. Airway distensibility and volume recruitment with lung inflation in COPD. *J Appl Physiol* 2010; 109:1019-26.
- Baraldo S, Turato G and Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84:89-97.
- Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA, Vestbo J and Singh D. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:379-84.
- Brochard L, Pelle G, de PJ, Brochard P, Carre A, Lorino H, et al. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:579-84.
- Carvalhaes-Neto N, Lorino H, Gallinari C, Escolano S, Mallet A, Zerah F, et al. Cognitive function and assessment of lung function in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1611-5.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM and de Melo PL. Using the forced oscillation technique to evaluate bronchodilator response in healthy volunteers and in asthma patients presenting a verified positive response. *J Bras Pneumol* 2006a; 32:91-8.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM and Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. *Respir Med* 2006b; 100:2207-19.
- Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133:1451-62.
- Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010; 104:773-9.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:332-8.
- Chazan RC. [New drugs in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79:232-8.
- Chiappori A, Folli C, Riccio AM, Caci E, Descalzi D, De FL, et al. Salbutamol: how does it enter smooth muscle cells? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25:541-6.

Coe CI, Watson A, Joyce H and Pride NB. Effects of smoking on changes in respiratory resistance with increasing age. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76:487-94.

Costa A, Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM and Melo PL. Sensibility and specificity of the forced oscillation technique in earlier detection of COPD. *Pulmao RJ* 2008; 17:70-5.

Costa GM, Faria AC, Di Mango AM, Lopes AJ, Jansen JM and Melo PL. Bronchodilation in COPD: beyond FEV1-the effect of albuterol on resistive and reactive properties of the respiratory system. *J Bras Pneumol* 2009; 35:325-33.

Costa, G. M., Faria, A. C., Lopes, A. J., and Melo, P. L. Efeito do uso de broncodilatadores nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis e com doença pulmonar obstrutiva crônica. V Latin American Congress on Biomedical Engineering. IFMBE 33[V], 165. 20-5-2011.

Crapo RO, Jensen RL and Hargreave FE. Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41:19s-28s.

de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Talamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; 40:28-36.

Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 2010; 7:428-37.

Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A and Housset B. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:730-6.

Dellaca RL, Duffy N, Pompilio PP, Aliverti A, Koulouris NG, Pedotti A, et al. Expiratory flow limitation detected by forced oscillation and negative expiratory pressure. *Eur Respir J* 2007; 29:363-74.

Dellaca RL, Pompilio PP, Walker PP, Duffy N, Pedotti A and Calverley PM. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1329-37.

Dellaca RL, Rotger M, Aliverti A, Navajas D, Pedotti A and Farre R. Noninvasive detection of expiratory flow limitation in COPD patients during nasal CPAP. *Eur Respir J* 2006; 27:983-91.

Dellaca RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 2004; 23:232-40.

Di Mango AM, Lopes AJ, Jansen JM and Melo PL. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Respir Med* 2006; 100:399-410.

Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21:86-94.

Diba C, King GG, Berend N and Salome CM. Improved respiratory system conductance following bronchodilator predicts reduced exertional dyspnoea. *Respir Med* 2011; 105:1345-51.

Dima E, Rovina N, Gerassimou C, Roussos C and Gratziou C. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5:287-96.

Faffe DS and Zin WA. Lung parenchymal mechanics in health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89:759-75.

Faria AC, Costa AA, Lopes AJ, Jansen JM and Melo PL. Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory alterations: diagnostic accuracy and comparison with spirometry. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65:1295-304.

Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM and Melo PL. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. *Biomed Eng Online* 2009; 8:22.

Faria ACD, Silva K.K.D., Costa G.M., Lopes A.J. and Melo P.L. (2012). Forced Oscillation Technique in the Detection of Smoking-Induced Respiratory Changes. In: Radovan Hudak, arek Penhaker and aroslav Majernik (eds) *Biomedical Engineering - Technical Applications in Medicine*. InTech, pp 291-322.

Farre R, Ferrer M, Rotger M, Torres A and Navajas D. Respiratory mechanics in ventilated COPD patients: forced oscillation versus occlusion techniques. *Eur Respir J* 1998; 12:170-6.

Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:176-9.

Fletcher C and Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-8.

Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA and Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4:355-84.

Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al. [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:129-38.

Geijer RM, Sachs AP, Verheij TJ, Lammers JW, Salome PL and Hoes AW. Are patient characteristics helpful in recognizing mild COPD (GOLD I) in daily practice? *Scand J Prim Health Care* 2006; 24:237-42.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2011.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2012.

Goedhart DM, Zanen P, Kerstjens HA and Lammers JW. Discriminating asthma and COPD based on bronchodilator data: an improvement of the methods. *Physiol Meas* 2005; 26:1115-23.

Goldman MD, Saadeh C and Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148:179-94.

Golpe R, Jimenez A, Carpizo R and Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:932-7.

Gorska K, Krenke R, Kosciuch J, Korczynski P, Zukowska M, Domagala-Kulawik J, et al. Relationship between airway inflammation and remodeling in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res* 2009; 14 Suppl 4:90-6.

Gorska K, Maskey-Warzechowska M and Krenke R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:89-96.

Halpin DM and Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:619-23.

Hardy E, Bento SF, Osis MJ and Hebling EM. [Institutional Review Boards: compliance with Resolution 196/96]. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:457-62.

Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2010; 10:10.

Hayes DA, Pimmel RL, Fullton JM and Bromberg PA. Detection of respiratory mechanical dysfunction by forced random noise impedance parameters. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1095-100.

Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:467-79.

Hogg JC and Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:435-59.

Houghton CM, Woodcock AA and Singh D. A comparison of lung function methods for assessing dose-response effects of salbutamol. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:134-41.

Houghton CM, Woodcock AA and Singh D. A comparison of plethysmography, spirometry and oscillometry for assessing the pulmonary effects of inhaled ipratropium bromide in healthy subjects and patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:152-9.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-38.

Hvidsten SC, Storesund L, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A and Lehmann S. Prevalence and predictors of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a Norwegian adult general population. *Clin Respir J* 2010; 4:13-21.

Hyatt RE, Scandon PD and Nakamura M . 1997. Interpretação dos testes de função pulmonar. Philadelphia.

Janssens JP, Nguyen MC, Herrmann FR and Michel JP. Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respir Med* 2001; 95:415-22.

Jardim JR and Nascimento AO. Epidemiologia, impacto e tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no Brasil. *Revista Racine* 2010; 32-46.

Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S28-S38.

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS and Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1316-25.

Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS and Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60:842-7.

Kaczka DW and Dellaca RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease. *Crit Rev Biomed Eng* 2011; 39:337-59.

Kaczka DW, Ingenito EP, Suki B and Lutchen KR. Partitioning airway and lung tissue resistances in humans: effects of bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1997; 82:1531-41.

Kaczka DW, Lutchen KR and Hantos Z. Emergent behavior of regional heterogeneity in the lung and its effects on respiratory impedance. *J Appl Physiol* 2011; 110:1473-81.

Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M and Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med* 2010; 49:23-30.

Kim V, Pechulis RM, Abuel-Haija M, Solomides CC, Gaughan JP and Criner GJ. Small airway pathology and bronchoreversibility in advanced emphysema. *COPD* 2010; 7:93-101.

Komnata K. [The influence of inflammatory process on the ventilatory impairment in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78:271-8.

- Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, Zukowska M, Maskey-Warzechowska M and Chazan R. Relationship between airway wall thickness assessed by high-resolution computed tomography and lung function in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 5:71-6.
- Kuebler KK, Buchsel PC and Balkstra CR. Differentiating chronic obstructive pulmonary disease from asthma. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20:445-54.
- Landser FJ, Clement J and Van de Woestijne KP. Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations: influence of smoking. *Chest* 1982; 81:586-91.
- Lorino AM, Zerah F, Mariette C, Harf A and Lorino H. Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. *Eur Respir J* 1997; 10:150-5.
- Lorino H, Mariette C, Karouia M and Lorino AM. Influence of signal processing on estimation of respiratory impedance. *J Appl Physiol* 1993; 74:215-23.
- Lundblad LK. "Lung impedance measurements are/are not more useful than simpler measurements of lung function in animal models of pulmonary disease". *J Appl Physiol* 2007; 103:1907-8.
- Lutchen KR and Gillis H. Relationship between heterogeneous changes in airway morphometry and lung resistance and elastance. *J Appl Physiol* 1997; 83:1192-201.
- MacLeod D and Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput* 2001; 39:505-16.
- Mahut B, Caumont-Prim A, Plantier L, Gillet-Juvin K, Callens E, Sanchez O, et al. Relationships between respiratory and airway resistances and activity-related dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:165-71.
- Malmberg LP, Pelkonen A, Poussa T, Pohjanpalo A, Haahtela T and Turpeinen M. Determinants of respiratory system input impedance and bronchodilator response in healthy Finnish preschool children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22:64-71.
- Manco JC, Hyatt RE and Rodarte JR. Respiratory impedance in normal humans: effects of bronchodilatation and bronchoconstriction. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:487-97.
- Manriquez J, Diaz O, Borzone G and Lisboa C. [Spirometric reversibility to salbutamol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Differential effects on FEV1 and on lung volumes]. *Rev Med Chil* 2004; 132:787-93.
- Martin-Escudero JC. Conducta a seguir ante la EPOC desde Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2010; 210:171-7.
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567-75.

Melo PL, Werneck MM and Giannella-Neto A. Analysis of the ventilatory mechanics by forced oscillations technique: main concepts and clinical applications. *J Pneumol* 2000a; 26:194-206.

Melo PL, Werneck MM and Giannella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system. *Rev Sci Inst* 2000b; 71:2867-72.

Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica* 2005; 21:1565-73.

Milic-Emili J. Does mechanical injury of the peripheral airways play a role in the genesis of COPD in smokers? *COPD* 2004; 1:85-92.

Nishimura K, Yasui M, Nishimura T and Oga T. Airflow limitation or static hyperinflation: which is more closely related to dyspnea with activities of daily living in patients with COPD? *Respir Res* 2011; 12:135.

O'donnell DE. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev Mal Respir* 2008; 25:1305-18.

O'donnell DE and Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006; 3:219-32.

O'donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M and Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:86-94.

Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22:1026-41.

Patel M and Thomson NC. Levosalbutamol for chronic obstructive pulmonary disease: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:1069-75.

Pellegrino R, Antonelli A and Mondino M. Bronchodilator testing: an endless story. *Eur Respir J* 2010; 35:952-4.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005a; 26:948-68.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005b; 26:948-68.

Pereira CA, Sato T and Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33:397-406.

Perng DW, Wu CC, Su KC, Lee YC, Perng RP and Tao CW. Inhaled fluticasone and salmeterol suppress eosinophilic airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: relations with lung function and bronchodilator reversibility. *Lung* 2006; 184:217-22.

Peslin R, Hannhart B and Pino J. [Mechanical impedance of the chest in smokers and non-smokers (author's transl)]. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981; 17:93-105.

Pham QT, Bourgard E, Chau N, Willim G, Megherbi SE, Teculescu D, et al. Forced oscillation technique (FOT): a new tool for epidemiology of occupational lung diseases? *Eur Respir J* 1995; 8:1307-13.

Prange HD. Laplace's law and the alveolus: a misconception of anatomy and a misapplication of physics. *Adv Physiol Educ* 2003; 27:34-40.

Prentice HA, Mannino DM, Caldwell GG and Bush HM. Significant bronchodilator responsiveness and "reversibility" in a population sample. *COPD* 2010; 7:323-30.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R and Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40.

Rennard SI. COPD heterogeneity: what this will mean in practice. *Respir Care* 2011; 56:1181-7.

Rotger M, Peslin R, Oostveen E and Gallina C. Confidence intervals of respiratory mechanical properties derived from transfer impedance. *J Appl Physiol* 1991; 70:2432-8.

Rubin AS, Souza FJ, Hetzel JL and Moreira JS. [Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease]. *J Bras Pneumol* 2008; 34:373-9.

Shaker SB, Stavngaard T, Hestad M, Bach KS, Tonnesen P and Dirksen A. The extent of emphysema in patients with COPD. *Clin Respir J* 2009; 3:15-21.

Singh D, Tal-Singer R, Faiferman I, Lasenby S, Henderson A, Wessels D, et al. Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61:398-404.

Sitkauskiene B, Sakalauskas R, Malakauskas K and Lotvall J. Reversibility to a beta2-agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil activation. *Respir Med* 2003; 97:591-8.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28:S1-S238.

Soriano JB and Mannino DM. Reversing concepts on COPD irreversibility. *Eur Respir J* 2008; 31:695-6.

Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 2004; 23:497-8.

Sturton G, Persson C and Barnes PJ. Small airways: an important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:340-5.

Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240:1285-93.

Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012.

Tantucci C and Grassi V. Flow limitation: an overview. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:353-7.

Van Noord JA, Smeets J, Clement J, Van de Woestijne KP and Demedts M. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:551-4.

van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP and Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002; 324:1370.

Veiga J, Lopes AJ, Jansen JM and de Melo PL. Effects of airway obstruction on albuterol-mediated variations in the resistive and elastic properties of the respiratory system of patients with asthma. *J Bras Pneumol* 2009; 35:645-52.

Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, Paiva M and Vincken W. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:414-9.

Walker PP, Hadcroft J, Costello RW and Calverley PM. Lung function changes following methacholine inhalation in COPD. *Respir Med* 2009; 103:535-41.

Weitzenblum E, Canuet M, Kessler R and Chaouat A. [Pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease]. *Presse Med* 2009; 38:421-31.

Wellman TJ, Winkler T, Costa EL, Musch G, Harris RS, Venegas JG, et al. Effect of regional lung inflation on ventilation heterogeneity at different length-scales during mechanical ventilation of normal sheep lungs. *J Appl Physiol* 2012.

Wesseling G, Mostert R and Wouters EF. A comparison of the effects of anticholinergic and beta 2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101:166-73.

Williamson JP, McLaughlin RA, Noffsinger WJ, James AL, Baker VA, Curatolo A, et al. Elastic properties of the central airways in obstructive lung diseases measured using anatomical optical coherence tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:612-9.

Wouters EF, Verschoof AC, Polko AH and Visser BF. Impedance measurements of the respiratory system before and after salbutamol in COPD patients. *Respir Med* 1989; 83:309-13.

Zerah F, Lorino AM, Lorino H, Harf A and Macquin-Mavier I. Forced oscillation technique vs spirometry to assess bronchodilatation in patients with asthma and COPD. *Chest* 1995; 108:41-7.

Zhang FQ, Zheng JP, Wang JH, Lu WB, Wu RX, Li XS, et al. [Comparison of lung volume response with airflow response to bronchodilator in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2010; 33:109-13.

ANEXO A – Termo de Consentimento livre e esclarecido para participação em investigação clínica



Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Pesquisadores responsáveis: Pedro Lopes de Melo, Agnaldo José Lopes e Gerusa Maritimo da Costa
Telefones: (21) 2334-0705 (21) 4102-6657 (21) 9524-3897

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Documento elaborado por aplicação das recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/CNS”

EFEITO DO USO DE SALBUTAMOL NAS PROPRIEDADES MECÂNICAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS, TABAGISTAS E PORTADORES DE DPOC.

Dr.(a) me propôs participar de um estudo de pesquisa organizado pelo Laboratório de Instrumentação Biomédica porque me enquadro no perfil do estudo. Eu, como indivíduo saudável () tabagista () com DPOC () fui informado que usarei uma medicação broncodilatadora (salbutamol) como protocolo para os exames de prova de função pulmonar, e que isso não indica que eu realmente necessite de tal medicação e que não sofrerei nenhum risco adicional (item 4). E que essa medicação juntamente com os exames serviram para análise da minha biomecânica pulmonar ajudando a entender a minha fisiologia. Eu já fui devidamente informado que estou livre para concordar ou não em participar deste estudo. Eu já fui informado e entendi os seguintes itens abaixo:

1. INFORMAÇÃO SOBRE A MEDICAÇÃO EM ESTUDO

O Salbutamol é uma droga liberada para uso em humanos pelo Ministério da Saúde, amplamente utilizada em todo o mundo, para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva brônquica e asma.

2. RACIONAL E OBJETIVOS DO ESTUDO

O Salbutamol é o medicamento mais utilizado para o tratamento da DPOC, apesar da pouca reversibilidade constatada através do volume expirado no primeiro segundo (VEF₁). O efeito dessa terapêutica promove melhora da sensação de dispneia pela diminuição da resistência das pequenas vias aéreas e da hiperinsuflação pulmonar.

O exame que atualmente avalia esses benefícios não fornece parâmetros fisiológicos suficientes que possam demonstrar o efeito do β_2 adrenérgico agonista de curta duração e sua repercussão na mecânica pulmonar em diversas fases de progressão da doença. Sendo necessária uma avaliação mais abrangente da resposta broncodilatadora na heterogeneidade da DPOC.

Este estudo tem como propósito analisar a resposta broncodilatadora na mecânica pulmonar de indivíduos saudáveis, tabagistas e DPOC com diversos graus de obstrução brônquica definida pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*).

3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO E SEUS CONSTRANGIMENTOS

Será necessário interromper o uso de agentes de ação broncodilatadora (caféina, chocolate, cigarro, bebidas alcoólicas), e o uso de broncodilatadores de ação curta por 6 horas e de broncodilatadores de ação longa por 12 horas.

1. Procedimentos do Estudo

Este estudo será explicado a você e você assinará um termo de consentimento confirmando que deseja participar do projeto. Será realizada sua avaliação clínica e medidas antropométricas, em seguida os testes de função pulmonar: técnica de oscilações forçadas (FOT), pletismografia, espirometria e a administração do Salbutamol aerosol para avaliação da resposta broncodilatadora. Depois de decorridos 20 minutos, você será avaliado novamente seguindo a mesma sequência.

1. A sua avaliação clínica será feita pelo pneumologista.
2. Para variação antropométrica serão medidos seu peso corporal e sua altura.
3. Técnica de oscilações forçadas (primeiro exame): Este é um exame não-invasivo. Você permanecerá sentado confortavelmente, com um clipe nasal, sustentando as duas bochechas com as mãos, respirando normalmente em um bocal de silicone. A duração do teste será de 16 segundos e serão obtidas três medidas com função de coerência mínima de 0,9 (índice de adequação), para obtenção de uma média.
4. Pletismografia de corpo (segundo exame): você permanecerá sentado em uma cabine hermeticamente fechada. Utilizará um clipe nasal, respirando normalmente em um bocal de silicone. Será solicitada uma respiração superficial e rápida (respiração cachorrinho) durante 12 segundos, ao termino respiração normal seguida de uma inspiração profunda e uma expiração completa. Sua duração é em média de 10 minutos. Este é um exame não-invasivo.

CÓDIGO DO PACIENTE _____



Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Pesquisadores responsáveis: Pedro Lopes de Melo, Agnaldo José Lopes e Gerusa Maritimo da Costa
Telefones: (21) 2334-0705 (21) 4102-6657 (21) 9524-3897

5. Espirometria (terceiro exame), ainda sentado na cabine. Será solicitado que respire normalmente durante 3 segundos, depois encher o pulmão de ar e soprar forte até o final da expiração. O tempo exigido para uma expiração satisfatória será de 6 segundos para indivíduos sem doença obstrutiva e 15 segundos para os pacientes com DPOC, pois carecem de um tempo maior para esvaziamento pulmonar. Sendo necessária a realização das três manobras aceitáveis. Este é um exame não-invasivo.
 6. Para a Prova Broncodilatadora positiva será utilizado 300 µg de Salbutamol aerosol. Será solicitado para que expire lentamente até não poder expelir mais ar dos pulmões. Será colocado o inalador com o espaçador entre os seus lábios, apertando-os bem, mas sem morder. Logo em seguida comece a inspirar pela boca e será liberado um jato com 100 µg do broncodilatador. Em seguida prenda a respiração durante 10 segundos. Serão realizados 3 *puffs* com intervalo de 1 minuto entre cada aplicação.
4. Benefícios e risco potenciais
O salbutamol é um broncodilatador de ação rápida. Tem sido usado para o tratamento de doenças obstrutivas e em testes de broncodilatação em laboratórios de prova de função pulmonar. Os principais efeitos colaterais são taquicardia, tremor e dor de cabeça, que cessam com a suspensão do medicamento. Você será acompanhado por um médico pneumologista durante todos os exames. É muito importante que você nos comunique se sentir qualquer sintoma.
 5. Novas informações
O médico irá lhe informar a respeito de quaisquer descobertas que possam afetar a segurança do estudo e que possam influenciar sua motivação em participar do estudo.
 6. Proteção dos pacientes
 1. Ética
Este estudo será realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/CNS.
O protocolo do estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
 2. Seguro
Indenização – você terá cobertura assistencial, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa.
Ressarcimento - cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da sua participação na pesquisa.
 3. Confidencialidade
A confidencialidade do estudo está garantida apenas pelo fato de que seu código como paciente (um número e iniciais) irão aparecer em todos os documentos escritos do estudo. As informações coletadas serão processadas por computador e poderão ser checadas pelas autoridades de saúde.
 4. Seus Direitos
Você poderá se recusar a participar do projeto, e mesmo que decida participar, você poderá se retirar do estudo no momento que assim desejar sem ser obrigado a dar maiores explicações. Isto não afetará nem o tratamento, nem a relação médico paciente com seu médico.

Se você tiver qualquer dúvida sobre este estudo, por favor, entre em contato com seu médico.

Eu, _____ declaro ter sido informado e ter recebido uma cópia deste documento e concordo em participar, como voluntário do projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou seu responsável legal

Assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

CÓDIGO DO PACIENTE _____

ANEXO B – Aprovação pelo comitê de ética e pesquisa do HUPE



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Rio de Janeiro, 08 de Junho de 2011

Do: Comitê de Ética em Pesquisa

Prof.: Wille Oigman

Para: Aut. Gerusa Maritimo da Costa – Orient.Prof. Pedro L. de Melo

Registro CEP/HUPE: 2927/2011 (este número deverá ser citado nas correspondências referentes ao projeto)

CAAE: 0076.0.228.228-11

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto, "EFEITO DO USO DE SALBUTAMOL NAS PROPRIEDADES MECÂNICAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS, TABAGISTAS E PORTADORES DE DPOC" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^{a.}, que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Prof. Wille Oigman
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HUPE/UERJ