

Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono

Rogério Rufino (1)
José Manoel Jansen (2)

RESUMO

A capacidade de difusão ao monóxido de carbono é um exame de função respiratória utilizado, principalmente, para verificar as alterações na membrana alvéolo-capilar pulmonar. Os autores descrevem os métodos utilizados, suas vantagens e desvantagens.

ABSTRACT

The carbon monoxide diffusing capacity is an exam used to determine the respiratory functions, mainly the properties of the alveolar capillary interface. The authors relate advantages and disadvantages with this test.

Palavras-chaves: Capacidade de difusão ao monóxido de carbono; fator de transferência ao monóxido de carbono.
Key words: Carbon monoxide diffusing capacity; Carbon monoxide transfer factor.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 10-16

1. INTRODUÇÃO

No início deste século, havia duas correntes de fisiologistas estudando a difusão de gases através dos alvéolos. A de Bohr e de Haldane desenvolviam a teoria de que o oxigênio alcançaria o capilar através da secreção alveolar, portanto, de forma ativa. Enquanto que Marie Krogh e, posteriormente, Barcroft estudavam a teoria da difusão passiva dos gases entre os alvéolos e os capilares. Assim, um modelo experimental foi desenvolvido por Krogh para confirmá-la. Utilizando o monóxido de carbono e não o oxigênio como gás a ser difundido, porque naquela época já se conhecia a difusão passiva desse pela membrana alveolar, Krogh conseguiu provar a sua hipótese de difusão simples dos gases (1).

Após este período de idéias diferentes, o mé-

do da capacidade de difusão do monóxido de carbono foi posto em plano secundário no estudo das alterações fisiopatológicas do pulmão, por aproximadamente trinta anos. Mas, na década de cinquenta, começaram a emergir estudos utilizando-o para o diagnóstico das doenças pulmonares. Desde então, houve aprimoramento na realização do exame e maior compreensão do seu significado (1).

2. BASES FISIOLÓGICAS DA DIFUSÃO DOS GASES

2.1. Propriedades Físicas

A difusão passiva do gás é feita de uma região com alta concentração para outra de baixa concentração deste gás, portanto, quando existir diferença de concentrações. A solubilidade do gás no

(1) Professor Assistente de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

(2) Professor Titular de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Rua Mário Pederneiras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22261-020.

Artigo recebido para publicação no dia 15/01/1998 e aceito no dia 14/02/1998, após revisão.

meio do qual está sendo realizada a difusão e o seu coeficiente de difusão são denominados propriedades físicas do gás; a espessura da membrana alvéolo-capilar e a extensão da superfície alveolar são referidas como propriedades físicas da membrana. Deste modo, todas estas variáveis são inter-relacionadas constantemente durante a passagem do gás pela membrana alvéolo-capilar (2). Figura 1.



Figura 1. Representação esquemática da difusão dos gases

O aumento da superfície (área) de troca gasosa, da solubilidade, do coeficiente de difusão e do gradiente de pressão parcial do gás são diretamente proporcionais à difusão, enquanto a espessura da membrana alvéolo-capilar se correlaciona inversamente com ela (3).

$$V_x(t) = \frac{A \cdot k_x \cdot \alpha_x [P_{Ax}(t) - P_{Cx}(t)]}{h}$$

$V_x(t)$ = Difusão do gás através da barreira alvéolo-capilar pulmonar

A = área de superfície pulmonar
 k_x = coeficiente de difusão do gás
 α_x = solubilidade do gás

$P_{Ax}(t)$ = pressão parcial do gás no alvéolo em determinado tempo

$P_{Cx}(t)$ = pressão parcial do gás no capilar pulmonar em determinado tempo

h = espessura da membrana alvéolo-capilar pulmonar

2.2. Propriedades Químicas do Monóxido de Carbono

O monóxido de carbono (CO) se aproxima da solubilidade e do peso molecular do oxigênio, além de interagir no mesmo sítio, com reversibilidade, na hemoglobina (Hb). A afinidade do CO com a Hb é maior do que a existente entre O₂ e a Hb. Isto se deve ao fator de Haldane.

$\frac{COHb}{O_2Hb} = M \frac{PCO}{PO_2}$ COHb = Carboxihemoglobina
 O₂Hb = Oxihemoglobina

PO₂ = Pressão parcial de oxigênio

PCO = Pressão parcial de monóxido de carbono

M = constante de Haldane (entre 200 - 250)

O fator de Haldane é determinado pela razão da associação e dissociação do CO com um composto intermediário de O₂ e Hb, Hb₄O₆. A dissociação do CO é relativamente constante, mas a associação deste com a Hb é lábil, porque vários parâmetros podem modificá-la, como a temperatura, o pH e a concentração de dióxido de carbono (4).

2.3. Determinantes da Capacidade de Difusão ao Monóxido de Carbono

O monóxido de carbono é um gás que é prontamente transferido do alvéolo à hemoglobina, no leito capilar pulmonar. Esta transferência (transporte) é diretamente proporcional ao gradiente de pressão alveolar e arterial do CO e de sua condutância (3).

$$VCO = (PACO - PaCO) \times DLCO$$

VCO = Captação de monóxido de carbono

PACO = pressão alveolar de monóxido de carbono

DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono

Como o monóxido de carbono se liga fortemente à hemoglobina, a PaCO é virtualmente zero em condições normais, então a fórmula se simplifica:

$$VCO = PACO \times DLCO$$

A condutância pode ser dividida, para fins práticos, em duas: a primeira que corresponde ao transporte do gás alveolar através do alvéolo, interstício, leito capilar e sangue. A segunda corresponde à ligação dentro da hemácia com a hemoglobina. Estas duas condutâncias são referidas como capacidade de difusão da membrana (D_m) e de reação CO-Hb (ΘV_c , sendo que Θ é a capacidade de obter um gás por unidade de tempo e V_c é o fluxo de sangue no leito capilar).

A representação da condutância total é a soma da capacidade de difusão da membrana e da reação CO-Hb.

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{D_m} + \frac{1}{\Theta V_c}$$

Estudos recentes de análise morfométrica, tanto de D_m como de V_c, têm demonstrado que a condutância de D_m é muito elevada, assim a principal resistência ao transporte de CO deve ser

exercida pelo do volume sangüíneo capilar (V_c). Isto significa que a capacidade de difusão ao monóxido de carbono se altera em decorrência, principalmente, do volume sangüíneo capilar. Então, alterações posturais podem apresentar valores diferentes em até 30 %, o exercício pode elevar a DLCO em até duas vezes e as doenças que modificam a distribuição do volume sangüíneo são determinantes mais importantes da diminuição da DLCO do que as de origem estrutural pulmonar (5,6).

3. MEDIDA DA DIFUSÃO

Podem-se utilizar três gases para conhecer a capacidade de difusão. São eles: o monóxido de carbono (utilizado quase que exclusivamente), o oxigênio e o óxido nítrico (NO).

A medida da capacidade de difusão de oxigênio (DLO₂) é extremamente complexa, mas de boa reprodutibilidade quando se utiliza o método de Riley e Lilienthal. Desta forma, este método não é utilizado na prática (4).

O óxido nítrico será, possivelmente, o grande avanço neste campo do estudo da difusão, devido à sua rápida ligação e lenta dissociação com a hemoglobina. Além disso, não existe interferência da pressão parcial de oxigênio na ligação com a hemoglobina, fato que ocorre no caso do CO. Em consequência disto, seria o exame ótimo para se medir a capacidade de difusão do gás através da membrana alvéolo-capilar pulmonar, porque seria independente do volume sangüíneo e da reação com a hemoglobina. Isto foi verificado quando se realizou exames de capacidade de difusão ao óxido nítrico (DLNO) e DLCO com as mesmas pessoas. Neste trabalho foi verificado que o exame feito com NO obtinha valores de 3 a 5 vezes superiores aos encontrados com o uso de CO. Deste modo, sabendo-se que as características físicas do NO e CO são semelhantes, exceto pela reação com a hemoglobina, isto permitirá a medida mais fiel da D_m e do V_c . Outras considerações devem ser feitas, como o menor tempo de exame, a necessidade de baixas concentrações de NO e a alta reprodutibilidade do método proposto por Borland. Todavia, algumas desvantagens são verificadas: primeiro, o NO se liga a outros receptores, além da Hb, e a segunda, que ocorre produção pulmonar e nos seios nasais de NO, podendo interferir no estudo da DLNO (7).

Atualmente, o monóxido de carbono é o gás quase que exclusivamente utilizado para verificar a

capacidade de difusão. Através de várias técnicas pode-se obter a capacidade da difusão pelo CO. Destas, a que se destaca é a realizada pelo método da respiração única. Outras, como a da re-respiração e do estado de equilíbrio são pouco difundidas e utilizadas.

A técnica do estado de equilíbrio requer que o paciente respire por tempo de 1 a 2 minutos em ambiente com concentração fixa de CO e, depois, o gás expirado é coletado por 1 minuto. Durante o período do exame, a concentração de CO baixa, até que se alcance equilíbrio entre CO inspirado e expirado. Depois, se determina a diferença entre a concentração inicial e a final de CO. Após este cálculo, utiliza-se a ventilação minuto na determinar da DLCO. O exame pode ser realizado durante o exercício, o que não é possível nos outros métodos, e em crianças menores. Entretanto, o exame é prolongado e há dificuldade de estimar a PACO e PaCO, além da necessidade da realização de hemogaçometria arterial (8).

O método da re-respiração permite melhorar a mistura de gás (CO) dentro dos pulmões, mas necessita de maior sofisticação do analisador deste, porque precisa determinar rapidamente o valor da concentração do CO, além de ser um exame que requer cooperação adicional do paciente.

3.1. Método da respiração única (Pausa respiratória) com CO

O cálculo de DLCO pela respiração única é realizado através da seguinte fórmula:

$$DLCO = \ln \frac{(CO_0)}{(CO_t)} \times k \times \frac{VA}{\Delta t} \times Pb$$

CO₀ = concentração inicial de CO no espaço alveolar, em tempo zero

CO_t = concentração final de CO no espaço alveolar

VA = volume alveolar

k = constante igual a 0,89143

Δt = variação tempo da capacidade de difusão

Pb = pressão barométrica

3.1.1. Medida do volume pulmonar

A determinação do volume alveolar pode ser feita, através de um gás traçador inerte (hélio ou metano) pela seguinte equação:

$$VA = (V_i - VEM) \times \frac{(Tri)}{(Trt)}$$

- VA = volume alveolar
- Vi = volume inspirado
- VEM = volume de ar no espaço morto
- (Tri) = concentração inicial do gás traçador
- (TRt) = concentração do traçador no tempo t

Como a pausa inspiratória é de somente 10 segundos, o gás traçador inerte pode não se distribuir de forma adequada no pulmão de doentes com obstrução severa e, assim, os valores do volume alveolar serão menores. Em tais situações, a Sociedade Torácica Americana (ATS) julga melhor utilizar o volume alveolar medido pela pletismografia ou pelo método da diluição de gás (9,10).

3.1.2. Volume inspirado

Alguns trabalhos sugerem que o aumento do volume inspirado, aumentaria a DLCO. Todavia, outros trabalhos demonstram que este acréscimo é pequeno. Para padronização do exame, a ATS considera como volume inspirado adequado aquele superior a 90% da capacidade vital (9).

3.1.3. Medida do CO

É realizada através de analisadores de CO, que podem ser o espectômetro de massa, cromatografia de gás ou infravermelho (Figura 2).

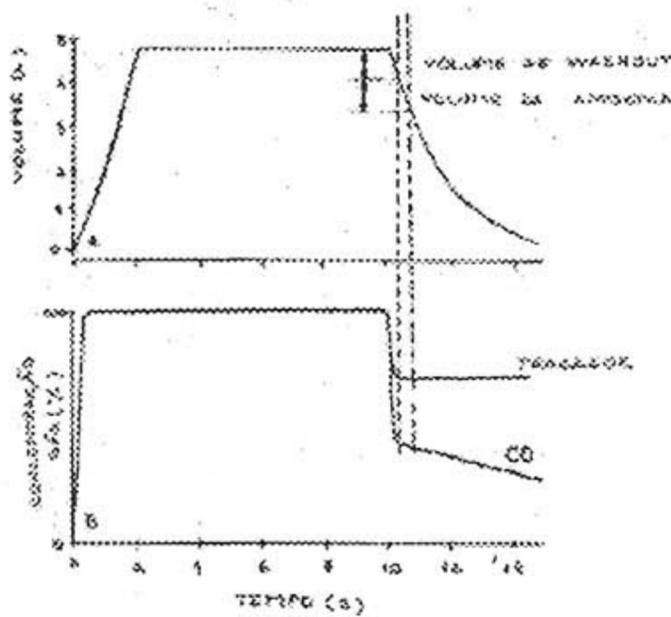


Figura 2. Método de aferição do Washout

$$CO_0 = (CO_i) \times \frac{(TRt)}{(Tri)}$$

A concentração final de CO é medida diretamente no gás expirado. As dificuldades são: a determinação do volume alveolar e o de washout. Este valor, segundo a ATS, se situa entre 750mL e 1L.

A medida da COt pode sofrer alterações dependendo da distribuição da ventilação pulmonar, concentração de CO no sangue (fumantes) e da concentração da hemoglobina.

A alta concentração de CO sangüíneo nos fumantes interferirá na difusão, bem como a baixa concentração de hemoglobina. Para melhorar, então, a interpretação da DLCO, deve-se medi-los.

Há equações para correção da hemoglobina, recomendadas pela ATS:

Homens:

$$DLCO \text{ corrigido} = (DLCO \text{ encontrado}) \times \frac{(10,22 + Hb)}{1,7 \times Hb}$$

Crianças menores 15 anos e mulheres:

$$DLCO \text{ corrigido} = (DLCO \text{ encontrado}) \times \frac{(9,38 + Hb)}{1,7 \times Hb}$$

3.1.4. Pausa inspiratória

A medida do Δt que representa o período de tempo no qual o CO encontra-se em contato com o leito capilar pulmonar é importante para que ocorra reprodutibilidade do exame e correta interpretação. Há três métodos: a) considerar o tempo desde o início da inspiração até o início da expiração (espaço morto). Este é o método clássico ou de Ogilvie. b) considerar o início a 70% do tempo inspiratório e o final a 50% da medida alveolar. Este é o método de Jones-Mead, preconizado pela ATS. c) considerar o início a 50% do tempo inspiratório e o término no final da expiração do espaço morto. Este método é o aconselhado pelo Projeto de Padronização Epidemiológico (*Epidemiologic Standardization Project*). Figura 3. Quadro 1.

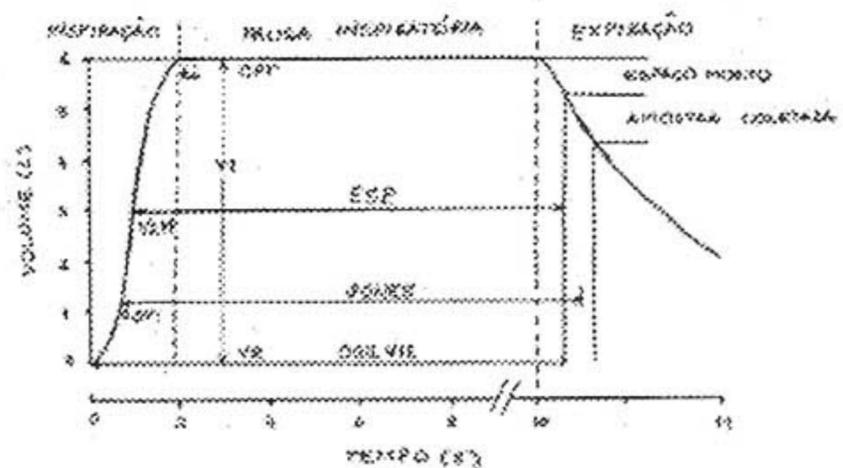


Figura 3. Métodos para determinar o tempo inspiratório

4. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DA DLCO

A medida da DLCO pelo método da respiração única pode estar reduzida nas DPOC, fibrose pulmonar idiopática, pneumectomia, restrição extrapulmonar, tromboembolismo pulmonar, anemia, insuficiência renal e hepática, mixedema e doenças do colágenos. Aumento da difusão ocorre nas síndromes hemorrágicas pulmonares, comunicações vasculares (*shunt*) esquerda-direita, e policitemia (1). Quadro 2.

5. CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS ESPECIAIS

5.1. DLCO na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

A DLCO é altamente sensível, porém, não é específica para se determinar doenças pulmonares na SIDA. Num trabalho realizado com 1294 portadores do HIV 1 (vírus de imunodeficiência humana 1) acompanhados por um curto período (3 a 12 meses), somente 64 apresentaram alteração da difusão, caracterizada pela diminuição de 20 % de DLCO em relação ao teórico. Nenhum destes pacientes possuía alterações clínicas ou broncoscópicas.

Portanto, os autores concluíram que somente a diminuição da difusão de CO sem alterações clínicas ou radiográficas compatíveis não ajudariam na investigação diagnóstica dos assintomáticos. Desta forma, não se deveria utilizar este exame para avaliação inicial na SIDA, e, sim, somente nos pacientes sintomáticos.

Nos pacientes com sintomas, principalmente os doentes pelo *Pneumocystis carinii* (PC), a DLCO é extremamente útil, porque pode demonstrar precocemente o bloqueio alvéolo-capilar produzido pela fixação do PC nos pneumócitos tipo 1(11).

5.2. Na sarcoidose pulmonar

Os pacientes com sarcoidose pulmonar no estágio I radiográfico somente apresentam testes de função pulmonar alterados 20% dos casos, nos demais estágios radiográficos a função pulmonar pode estar comprometida em até 70%.

A DLCO é um exame de utilidade restrita na sarcoidose, porque esta doença interfere pouco na troca gasosa. Nos estágios finais (fibrosantes) e na doença cística, a difusão se altera, pelo espessamento do interstício, correlacionando-se, assim, com a hipoxemia em repouso ou induzida pelo

Quadro 1. Resumo da recomendações da ATS e da ES.

Condições do examinado	Sentado e repouso por 10 minutos, de preferência com adequada broncodilatação e sem ter fumado ou ingerido álcool no dia
Volume inspirado	Maior que 90% da CV
Volume alveolar	Será sempre calculado
Volume expiratório não analisável	750ml a 1L. Com CV menor que 2L o volume será de 500mL
Tempo inspiratório	Até 4 segundos nos obstrutivos. De preferência menos que 2,5 segundos
Pausa inspiratória	9 a 11 segundos
Tempo de coleta expiratória	Menor que 3 segundos
Intervalos entre os exames	4 minutos
Números de exames	No mínimo 2, usando a média
Tempo efetivo de pausa inspiratória	Método de Jones-Mead

Quadro 2. Interpretação da DLCO, nas doenças.

Doenças	DLCO	kCO
DPOC	diminuída	diminuído
Enfisema	diminuída	diminuído
Asma	diminuída ou aumentada	aumentado
Sarcoidose	diminuída	-
pneumectomia	diminuída	aumentado
doenças vasculares pulmonares	diminuída	diminuído
edema pulmonar	diminuída	diminuído
mixedema	diminuído	diminuído
policitemia	aumentada	aumentado
anemia	diminuída	diminuído
doença da válvula mitral	diminuída	diminuído
Shunt direita esquerdo	diminuída	diminuído
Shunt esquerdo-direito	aumentada	aumentado
insuficiência renal	diminuída	diminuído
cirrose hepática	diminuída	diminuído
Doenças do colágeno	diminuída	diminuído
restrições extra-pulmonares (fraqueza muscular, deformidade esquelética, doença pleural)	diminuída	aumentado
hemorragias pulmonares	aumentada	aumentado

exercício. Mesmo existindo infiltrado pulmonar, visualizado pela radiografia de tórax, a alteração da difusão ocorre somente em 1/3 dos pacientes. Portanto, além de não fornecer o diagnóstico precoce da doença, adiciona-se a imprecisa correlação da severidade anatomopatológica (12).

5.3. Fibrose pulmonar idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) promove a diminuição progressiva dos volumes pulmonares, espessamento intersticial e, também, a desestruturação da arquitetura broncovascular, conforme progressão da doença. Portanto, a capacidade de difusão do monóxido de carbono possui utilidade para realização do diagnóstico precoce, como também, para graduar a severidade e acompanhar a evolução do tratamento, já que esta não distingue a alveolite neutrofílica permanente da fibrose. Assim, pode ocorrer melhora da DLCO com o tratamento. A DLCO pode estar reduzida mesmo com volumes pulmonares normais. Quando esta for menor que 45% do valor de refe-

rência, a taxa de mortalidade em três anos é superior a 50%. Também foi verificado que a sua correlação com a gravidade da FPI é maior quando utilizado somente o critério do valor da DLCO, sem correção pelo volume pulmonar (13).

5.4. Enfisema e asma

Uma das formas primárias de distinguir asma de DPOC é através da utilização da DLCO. Nos asmáticos, em geral, a DLCO está normal. Porém, nos casos graves de asma, devido ao remodelamento brônquico persistente, a fibrose pulmonar começará a existir. Desta forma, a DLCO poderá diminuir, assemelhando-se com o que ocorre nos pacientes com DPOC, especialmente nos enfisematosos (14).

5.5. Avaliação pré-operatória de ressecção pulmonar

A utilização da DLCO para a avaliação de ressecção pulmonar poderá ser feita nos casos em que o VEF1 for menor que 2L ou 60% do valor de refe-

rência. Num estudo retrospectivo de 237 pacientes que foram submetidos à ressecção pulmonar (lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia), a DLCO foi o melhor parâmetro para determinação da mortalidade. Quando menor que 60% do valor previsto, a taxa de mortalidade era próxima de 25% no pós-operatório. Estes resultados não foram reprodutíveis em outros trabalhos, possivelmente pela ausência de correção da DLCO pela hemoglobina e pelo volume pulmonar (15,16).

CONCLUSÃO

A DLCO, a ergoespirometria e a hemogasometria são métodos utilizados para o diagnóstico precoce das doenças que interferem com a transferência gasosa pela membrana alvéolo-capilar pulmonar. Destes, a hemogasometria arterial é a mais utilizada, porém com o modernização dos aparelhos nas provas de função respiratória, este exame complexo, DLCO, retornou a ser feito em escalas maiores, e é, atualmente, realizado com frequência para o diagnóstico e acompanhamento das doenças intersticiais pulmonares e na avaliação pré-operatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Gilbson GJ. Tests of gas exchange function In: Gibson GJ. Clinical of tests of respiratory function. 2nd. London: Chapman & Hall Medical, 1996, 58-91.
- 2-King TKC, Briscoe WA. Bohn integral isopleths in the study of blood gas exchange in the lung. *J Appl Physiol* 1967;22:652-674.
- 3-Klocke RA. Diffusion, chemical, reactions involving respiratory gases and diffusing capacity. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. 3rd. USA: Internation Edition 1998;1:153-202.
- 4-Cotes JE. Exchange of gas in the lung. In: Cotes JE. Lung function assessment and application in medicine. 5th. Oxford: Blackwell Scientific 1993: 263-298.
- 5-Guenard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987;70:113-120.
- 6-Kimberly B, Nejadnik B, Geraud, G et al. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:829-836.
- 7-Cotes JE. Measurement of transfer factor and its subdivisions. In: Cotes JE. Lung function assessment and application in medicine. 5th. Oxford: Blackwell Scientific, 1993: 263-298.
- 8-Rodarte JR, Hyatt RE, Westbrook PR. Determination of lung volume by single and multiple breath nitrogen washout. *Am Ver Resp Dis* 1976;114:131-136.
- 9-American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 2185-2198.
- 10-European Respiratory Society. Standardization of the measurement of transfer factor. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16): 41-52.
- 11-Kvale JA, Rosen MJ, Hopewell PC et al. A decline in pulmonary diffusing capacity does not indicate opportunistic lung disease in asymptomatic persons infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1993; 318:589-593.
- 12-Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. In: Sharma OM. Clinics in chest medicine. Sarcoidosis. Philadelphia W.B. Saunders, 1997;18(4):741-754.
- 13-Chinet T, Jaubert F, Dusser D et al. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax* 1990;45:675-678.
- 14-American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients wit chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: S78-S121.
- 15-Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:894-900.
- 16-Markos J, Mullan BP, Hillman DR et al. Preoperativa assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Ver Respir Dis* 1989;139:902-910.