

Artigo original

## Análise das alterações resistivas e elásticas em portadores de doenças pulmonares intersticiais por meio da técnica de oscilações forçadas.

Analysis of the resistive and elastic modifications in patients with pulmonary interstitial diseases by the forced oscillation technique.

Leonardo Cordeiro de Souza<sup>1</sup>, Pedro Lopes de Melo<sup>1,2</sup>,  
Agnaldo José Lopes<sup>3</sup>, José Manoel Jansen<sup>3</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** a Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) oferece informações relacionadas às propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório, que podem contribuir para complementar os exames tradicionalmente empregados na avaliação das Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs). O presente estudo apresenta dois objetivos principais: 1) investigar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos portadores de DPIs e 2) avaliar a possível contribuição da FOT no diagnóstico e classificação dos estágios das DPIs. **Metodologia:** foram avaliados cinco grupos: (1) sem história de doenças respiratórias (controle, n=11); (2) indivíduos portadores de DPIs, porém sem distúrbio restritivo ao laudo espirométrico (grupo normal ao exame – NE, n=8); (3) portadores de DPIs com distúrbio obstrutivo leve (DVOL, n=7); (4) pacientes com obstrução de moderada a acentuada (DVO, n=4) e (5) pacientes restritivos (DVR, n=9). Foram analisadas, a resistência total do sistema respiratório (R0), a complacência dinâmica do sistema respiratório (Cr<sub>s,din</sub>) e a inclinação da curva de resistência (S), ligada à homogeneidade do sistema respiratório. **Resultados:** considerando os pacientes com classificação obstrutiva, observamos uma significativa elevação de R0 (p<0,002), uma significativa redução de Cr<sub>s,din</sub> (p<0,00001) e uma significativa redução em S (p<0,01). Comparando o grupo DVR com o controle, ocorreu aumento de R0 (p<0,006) e redução de S (p<0,006) e Cr<sub>s,din</sub> (p<0,001). **Conclusão:** a fisiopatologia das doenças pulmonares intersticiais é adequadamente descrita pelos parâmetros obtidos pela FOT. Com base nestes resultados, e considerando as características não invasivas da técnica, podemos projetar uma significativa contribuição da FOT à assistência oferecida aos pacientes portadores de DPIs.

**Descritores:** doenças pulmonares intersticiais; mecânica respiratória; oscilações forçadas; instrumentação biomédica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Forced Oscillation Technique (FOT) may offer information related to the resistive and elastic properties of the respiratory system that could contribute to complement the traditional exams used to evaluate Interstitial Lung Diseases (ILD's). The objectives of this study were: 1) to investigate the modifications in the resistive and elastic properties in patients with ILD's, and 2) evaluate the potential contribution of the FOT in the diagnostic and classification of the ILD's. **Methodology:** five groups were evaluated: (1) a control group without history of respiratory diseases (n=11); (2) patients with PID's without restrictive results in spirometry (normal to the exam, n=8); (3) patients with light obstruction (n=7); (4) patients with mild to accentuated obstruction (n=4) and (5); patients with restrictive disturb (n=9). The parameters evaluated by FOT were the total resistance of the respiratory system (R0), the dynamic compliance (Cr<sub>s,dyn</sub>) and the slope of the resistance curve (S), associated with the homogeneity of the respiratory system. **Results:** considering obstructive patients, it was observed a significant increase in R0 (p<0,002), a significant reduction in Cr<sub>s,dyn</sub> (p<0,00001), and in S (p<0,01). Comparing restrictive patients and controls, it was observed an increase in R0 (p<0,006), and reductions in Cr<sub>s,dyn</sub> (p<0,001) and S (p<0,006). **Conclusion:** the pathophysiology of the ILD's is adequately described by the FOT parameters. Based on these results, and considering the non-invasive characteristics of this technique, it can be anticipated a significant contribution of the FOT to the assistance of patients with ILD's.

**Keywords:** lung diseases, interstitial; respiratory mechanics; forced oscillation technique.

1. Laboratório de Instrumentação Biomédica – LIB – Instituto de Biologia e Faculdade de Engenharia

2. Laboratório de Pesquisas em Microcirculação – LPM – Instituto de Biologia

3. Laboratório de Provas de Função Pulmonar/Disciplina de Pneumologia – Faculdade de Ciências Médicas

Local de realização: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Apoio financeiro: CNPq e FAPERJ. Conflito de interesses não declarado.

**Endereço para correspondência:** Pedro Lopes de Melo. Rua São Francisco Xavier, 524, sala 104, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, CEP 20550-013, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (21) 2587-7773, fax: (21) 2587-7760, e-mail: plopes@uerj.br

Recebido em 25/05/2006 e aceito em 23/06/2006, após revisão.

## INTRODUÇÃO

As Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs) são constituídas por, aproximadamente, 150 doenças que, embora diversificadas, apresentam semelhanças de sintomas, aspectos de exames de imagens torácicas, alterações da fisiologia, função pulmonar e histologia típica.<sup>1</sup> A incidência na população é estimada entre 20 a 40 indivíduos por 100.000 pessoas, sendo responsáveis por cerca de 100.000 internações, anualmente.<sup>2</sup> As DPIs apresentam alta taxa de mortalidade e sua taxa de sobrevivência está estimada entre 3 a 5 anos, podendo aumentar para 7 anos, nos casos bem sucedidos de transplante pulmonar e/ou programa de recondicionamento pulmonar.<sup>3</sup> Discute-se, atualmente, que a agressão inicial associada às DPIs é a lesão da superfície epitelial, causando inflamações nos espaços aéreos e nas paredes alveolares, o que dá origem a uma fase aguda, chamada de alveolite intraluminal e mural. Quando se torna crônica, a inflamação irá disseminar-se para locais como interstício e vasculatura, produzindo a fibrose intersticial, o que leva ao distúrbio significativo da troca gasosa e da função ventilatória (Distúrbio Ventilatório Restritivo – DVR), com redução gradual dos volumes pulmonares.<sup>2</sup>

A avaliação das DPIs envolve vários exames invasivos e não invasivos, dentre eles os exames de função pulmonar. Os exames funcionais, como a espirometria, a determinação da força muscular inspiratória, a difusão de CO e a pletismografia, são usuais na atualidade, porém não apresentam correlações significativas com o aspecto diferencial dos grupos e a fase inicial das doenças.<sup>3</sup>

Durante a realização de exames com a Técnica de Oscilações Forçadas (FOT), o paciente não necessita realizar manobras respiratórias forçadas, como na espirometria, e/ou permanecer em ambiente claustrofóbico, como na pletismografia. Outra vantagem importante está relacionada ao fornecimento de novos parâmetros, que permitem uma análise detalhada do sistema respiratório. No caso particular dos indivíduos com DPI, esta característica pode auxiliar no esclarecimento das anormalidades fisiopatológicas e, possivelmente, prever os eventos precoces dessas doenças. De uma maneira geral, a aplicação da FOT depende da exata identificação dos parâmetros mais adequados ao diagnóstico e acompanhamento de cada doença respiratória em particular. Neste sentido, nosso grupo vem conduzindo diversos estudos, com o objetivo de viabilizar a utilização clínica da FOT, otimizando a metodologia e o sistema de medida, em função das características específicas de cada uma das diversas doenças respiratórias.<sup>4-9</sup>

Neste contexto, o presente estudo apresenta dois objetivos principais: 1) investigar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos portadores de DPIs e 2) avaliar a contribuição da FOT no diagnóstico e classificação dos estágios das DPIs, tendo como referência os exames espirométricos.

## METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, estando em conformidade com a declaração de Helsinki.<sup>10</sup> Nenhuma imposição foi exercida aos participantes, e os resultados foram sempre mantidos confidenciais. Os pacientes que apresentaram história de tabagismo de longa data, doenças ocupacionais e sarcoidose foram excluídos. No total, foram avaliados cinco grupos distintos: (1) sem história de doenças respiratórias (grupo controle, n=11); (2) indivíduos portadores de DPIs, porém sem distúrbio restritivo ao laudo espirométrico (grupo normal ao exame - NE, n=8); (3) portadores de DPIs com distúrbio obstrutivo leve ao laudo espirométrico (DVOL, n=7); (4) pacientes portadores de DPIs com distúrbio obstrutivo de moderado a acentuado ao laudo espirométrico (DVO, n=4) e (5) portadores de DPIs com distúrbio restritivo ao laudo espirométrico (DVR, n=9). As características biométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Estas são similares, entre os grupos, apresentando diferenças entre as médias estatisticamente não significativas ao teste ANOVA.

Tabela 1: Características dos indivíduos estudados. Valores representados pela média e desvio padrão.

	Altura (cm)	Idade (anos)	Peso (kg)
Controle (n=11)	156,7±9,1	57±12,0	65,9±16,0
Normal ao exame (n= 8)	168,4±6,9	50,5±7,2	75,8±14,3
DPIs com DVOL (n= 7)	165,7±10,6	61,3±12,1	70,1±24,7
DPIs com DVO (n= 4)	158,0±9,8	51,5±12,3	58,5±14,3
DPIs com DVR (n= 9)	161,5±8,5	57,8±9,1	70,0±14,9
ANOVA	ns	ns	ns

Os exames espirométricos foram realizados no Laboratório de Provas de Função Pulmonar, da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, utilizando o instrumento Vitatrace modelo 130SL e seguindo os procedimentos recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria.<sup>11</sup> Os laudos associados à gravidade da obstrução foram baseados nos parâmetros da espirometria, segundo a classificação proposta por Jansen.<sup>12</sup> Esta classificação baseia-se na premissa de que a relação  $FEF_{25-75\%}/CVF$  é influenciada, principalmente, pela obstrução de pequenas vias aéreas, sendo adequada para a classificação das fases iniciais da doença obstrutiva. A relação  $VEF_1/CVF$  apresenta maior influência das grandes vias respiratórias, sendo mais adequada à classificação das fases mais avançadas da doença.

A instrumentação empregada, assim como a metodologia de realização dos ensaios de FOT, fo-

ram descritas, em detalhe, anteriormente.<sup>4-6,13,14</sup> Basicamente, o sistema aplica sinais senoidais de baixa pressão (P), com frequências múltiplas inteiras de 2 em uma faixa compreendida entre 4 e 32 Hz, e analisa a resposta resultante em fluxo (Q). A razão das transformadas de Fourier dos sinais citados é utilizada para estimar a impedância total do sistema respiratório [ $Z_{rs} = FFT(P)/FFT(Q)$ ]. A partir da extrapolação linear da componente real da impedância entre 4 e 16 Hz são obtidas a resistência no intercepto (R0), associada à resistência total do sistema respiratório e a inclinação da reta de resistências (S), associada à homogeneidade do sistema respiratório. A reatância em 4Hz ( $X_4$ ) é utilizada para estimativa da complacência dinâmica ( $C_{rs,dyn} = 1/2\pi f X_4$ ), associada às propriedades elásticas do sistema respiratório e ao aumento da resistência das vias aéreas periféricas. Durante a realização dos exames, os indivíduos permaneceram sentados, utilizando um clip nasal, suportando suas bochechas e queixo com as mãos, e respirando, calmamente, por meio de um bocal. A função de coerência mínima para aceitação dos exames foi de 0,9. Este parâmetro avalia a interferência do sinal respiratório nos ensaios, reduzindo-se quando a interferência é mais elevada.<sup>4-9</sup>

Os resultados são apresentados como média +/- DP. A análise estatística foi efetuada por meio do programa ORIGIN 6.0, utilizando ANOVA na avaliação da tendência apresentada pelas médias dos grupos controle, normal ao exame, obstrutivo leve e obstrutivo. Comparações entre os grupos de pacientes obstrutivos e restritivos, assim como entre os restritivos e o grupo controle, foram efetuadas utilizando testes t não pareados, sendo considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A Figura 1 mostra os resultados dos testes espirométricos, em indivíduos normais e portadores de DPIs. Considerando as classes controle, NE, DVOL e DVO, foram observadas tendências significativas de redução em todos os parâmetros espirométricos (ANOVA,  $p < 0,0003$ ). Comparando os grupos DVO e DVR, não foram observadas diferenças significativas em  $VEF_1$  ( $p > 0,05$ ), enquanto a comparação de  $VEF_1/CVF$  e  $FEF/CVF$ , entre estes 2 grupos, resultou em valores significativamente mais elevados no grupo DVR.

A Figura 2 apresenta os resultados obtidos por meio da FOT. Na Figura 2A observamos uma significativa tendência de elevação de R0, considerando os pacientes com classificação obstrutiva. O grupo de pacientes com DVR apresentou R0 significativamente mais elevado que o grupo controle, porém significativamente menor que a exibida pelo grupo de pacientes com DVO, sendo semelhante a R0 média, presente no grupo DVOL.

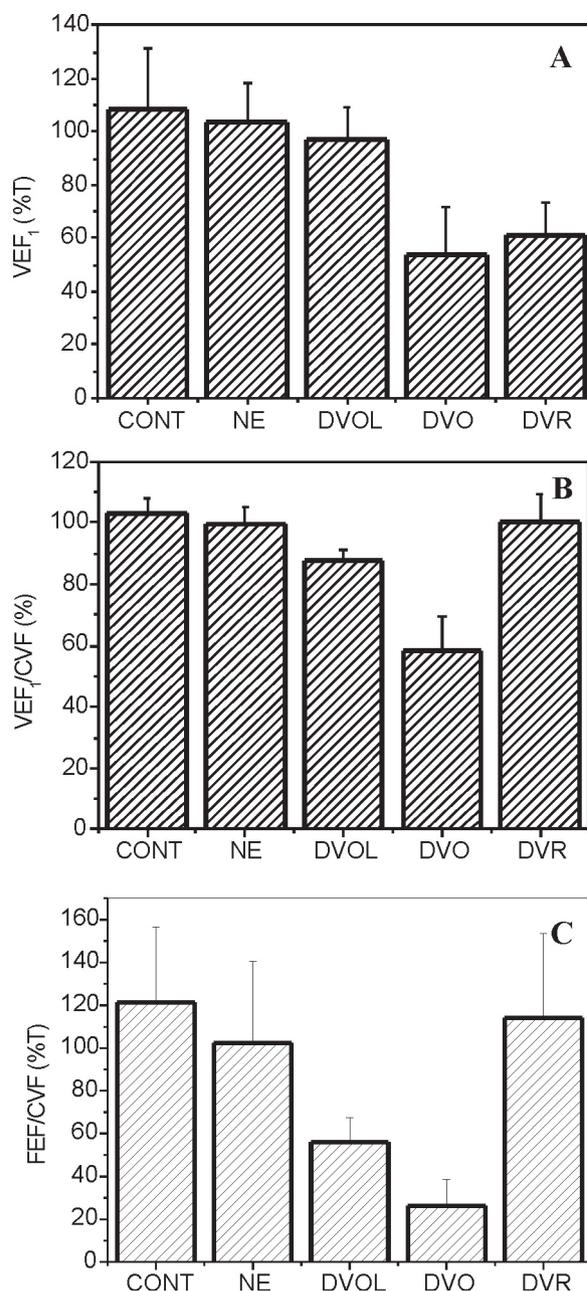


Figura 1: Comportamento do volume espiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ , gráfico A), volume espiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada ( $VEF_1/CVF$ , gráfico B) e do fluxo espiratório forçado/capacidade vital forçada ( $FEF/CVF$ , gráfico C) em normais e pacientes portadores de DPIs.

A Figura 2B descreve o comportamento de S nas diferentes classes estudadas. Entre os grupos controle, normal ao exame e DVO leve, foram observados valores similares, sem alterações significativas ( $p > 0,05$ ). O teste ANOVA, incluindo o grupo controle e as classes com características obstrutivas, mostrou uma tendência significativa ( $p < 0,01$ ) de aumento de inclinação na curva de valores resistivos, o que sugere a introdução de importantes reduções na homogeneidade do sistema respiratório, ao longo do processo de evolução da obstrução nas DPIs. O grupo de

pacientes portadores de DVR apresentou S significativamente mais elevada que o grupo controle e, em média, menor, embora sem significância estatística, que a do grupo com DVO. Estas diferenças podem ser explicadas com base na diferença entre os efeitos mecânicos resultantes dos dois quadros.

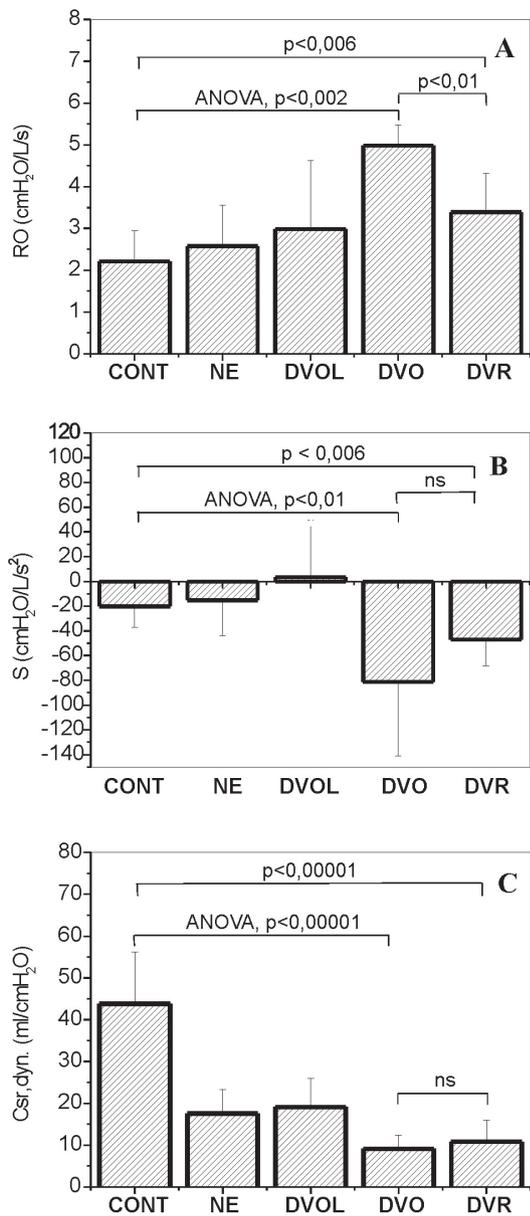


Figura 2: Comportamento da resistência total do sistema respiratório (RO, gráfico A), inclinação da curva de resistência (S, gráfico B) e complacência dinâmica (Crs,dyn, gráfico C) no grupo controle e nos pacientes com DPIs classificados segundo a espirometria.

Considerando as classes controle, NE, DVOL e DVO, observamos uma significativa tendência de redução na Crs,dyn (Figura 2C). Em relação a Crs,dyn, cabe ressaltar a presença de uma discriminação significativa ( $p < 0,001$ ) entre os grupos controle e normal ao exame, resultado que confirma o elevado potencial da FOT em identificar, de maneira precoce, as alterações funcionais em pacientes portadores de DPIs.

## DISCUSSÃO

Em concordância com os resultados do presente trabalho, Van Noord e colaboradores<sup>15</sup> observaram pequenas, porém significativas, elevações de resistência média, avaliada por meio de FOT, em pacientes portadores de doenças pulmonares intersticiais difusas. Os autores citados sugerem que a resistência do tecido pulmonar é alterada na presença de doenças pulmonares intersticiais. Fisher e colaboradores,<sup>16</sup> estudando a resistência total do sistema respiratório, na frequência de ressonância, em pacientes com fibrose idiopática, obtiveram valores entre 2,2 e 3,5 cmH<sub>2</sub>O/L/s. Estes valores são coerentes com os de R0 nas classes controle, NE e DVOL descritas na Figura 2A. Van Noord e colaboradores<sup>17</sup> simularam a presença de condições restritivas no abdome e na parede torácica, resultando na obtenção de valores significativamente mais elevados de resistência, nas duas condições. Rossman<sup>18</sup> ressalta que, nas DPIs, as pequenas vias aéreas constituem-se em importante local de inflamação. Como conseqüência, são formados *plugs* de muco, assim como exsudado inflamatório, ambos fatores que obstruem as vias aéreas. Estas alterações podem, ao menos em parte, explicar os resultados descritos na Figura 2A. Ainda com relação aos resultados apresentados na referida figura, cabe destacar a presença de importantes componentes obstrutivos, em pacientes classificados como restritivos ao exame espirométrico.

A presença de valores mais elevados de S no grupo DVO pode ser explicada pelas alterações nas vias aéreas inferiores, descritas anteriormente. Outra possível causa refere-se à presença de inflamação e fibrose nos alvéolos e nas paredes alveolares,<sup>19</sup> produzindo alterações locais de elasticidade e, conseqüentemente, desequilíbrios nas constantes de tempo do sistema respiratório. Os resultados descritos na Figura 2B são coerentes com os reportados por Van Noord e colaboradores<sup>15</sup> em doenças pulmonares intersticiais difusas, conforme discutido anteriormente, onde inclinações mais negativas foram observadas em pacientes com maiores comprometimentos ao exame espirométrico.

Lando e O'Brien<sup>19</sup> atribuem a queda na complacência pulmonar, freqüentemente observada nas DPIs, à presença de inflamação e fibrose nas paredes alveolares. O padrão restritivo é a anormalidade predominante encontrada nas DPIs.<sup>19</sup> Deste modo, os resultados descritos na Figura 2C nos grupos controle, NE, DVOL e DVO encontram-se em estreita concordância com a fisiopatologia envolvida no processo. Também em concordância com a fisiopatologia das DPIs, o grupo de pacientes com DVR apresentou média de Crs,dyn significativamente mais reduzida que a média dos indivíduos do grupo controle. A comparação com o grupo DVO, por outro lado, revelou diferenças não significativas, o que sugere a presença de

comportamento restritivo nos dois grupos. A análise da Figura 2A mostra que o grupo DVO apresenta R0 mais elevada que o grupo DVR. Deste modo, a obstrução pode, neste grupo de pacientes, ao contrário do DVR, ser a alteração predominante.

Os resultados do presente trabalho são coerentes com os obtidos, anteriormente, em um número menor de pacientes<sup>20</sup> e indicam que a fisiopatologia das doenças pulmonares intersticiais são adequadamente descritas pelos parâmetros obtidos pela FOT. Considerando as características não invasivas da téc-

nica, podemos projetar uma significativa contribuição da FOT à assistência oferecida a estes pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Aos residentes e às técnicas do Laboratório de Provas de Função Pulmonar, Edinete Limeira e Luzia Tamy, pelo auxílio na realização dos exames; aos Srs. Jayme A. M. Júnior e Josiel G. Santos, pelo auxílio na montagem da instrumentação; ao Sr. Alvaro C. D. Faria, pelo auxílio na organização do manuscrito e ao CNPq e a FAPERJ, pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Harrison. Medicina Interna, 14.ed. Rio de Janeiro: MC Graw Hill Companies, 1998.
- Goldman L e Benett C, Tratado de medicina interna. 21.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Costabel U e King T, International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2001;17:163-7.
- Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Design and application of a system for asthma evaluation by the forced oscillation technique, in: Neeff, H.E., Baena-Cagnani C.E.N. and Yanes, A. (editores) Free Communication Book of the XVI World Congress of Asthma 225-9, Monduzzi, Bologna, Itália (1999).
- Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. Avaliação da mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Pneumol* 2000;26(4):194-206.
- DiMango AMGT, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Resp Med* 2006;100:399-410.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM e Melo PL. Técnica de oscilações forçadas na análise da resposta broncodilatadora em voluntários sadios e indivíduos portadores de asma brônquica com resposta positiva. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):91-8.
- Mesquita Júnior JA, Lopes AJ, Jansen JM e Melo PL. Avaliação das Características Resistivas do Sistema Respiratório de Indivíduos Portadores de Silicose pela Técnica de Oscilações Forçadas. *J Bras Pneumol* 2006;32(3):213-20.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM e Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. Trabalho aceito para publicação na revista *Respiratory Medicine*. Available at: <http://www.harcourt-international.com/journals/rmed>.
- Declaração de Helsinkí da Associação Médica Mundial, 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Edinburgo, Escócia, 2000.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28(3).
- Jansen JM. Classificação da síndrome obstrutiva brônquica – uma proposta estatística. [Tese]. Rio de Janeiro, RJ: UFF, 1994.
- Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system. *Rev Sci Inst* 2000;71(7):2867-72.
- Melo PL, Werneck MM e Giannella-Neto A. Influence of the pressure generator non-linearities in the accuracy of respiratory input impedance measured by forced oscillation. *Med.& Biol Eng. & Comput* 2000;38:102-8.
- Van Noord JA, Clément J, Cauberghs M, Mertens I, Van de Woestijne KP, Demedts M, Total respiratory resistance and reactance in patients with diffuse interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1989;2(9):846-52.
- Fisher AB, Dubois AB, Hyde RW. Evaluation of the Forced Oscillation Technique for the Determination of Resistance to Breathing. *J Clin Invest* 1968;47:2045-57.
- Van Noord JA, Demedts M, Clément J, Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Effect of rib cage and abdominal restriction on total respiratory resistance and reactance. *J Appl Physiol* 1986;61(5):1736-40.
- Rossman MD. Lung immunology and interstitial lung diseases, in *Pulmonary Pathophysiology*, Grippi, M.A., Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
- Lando Y, O'Brien G. Interstitial lung diseases, in *Pulmonary Pathophysiology*, Criner, G.J. e D'Alonzo, G.E., Editores, Fence Creek, Connecticut, 1999.
- Souza LC, Melo PL, Jansen JM. Respiratory mechanics in interstitial lung disease patients with and without functional alterations in spirometry by forced oscillation. *Chest* 2003;124(4-Suppl):192S.