

Artigo original

Aspectos Funcionais das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Functional Features of Fibrotic Lung Diseases

Alfredo N. C. Santana¹, Raquel M. N. Carvalho¹, Paulo H. R. Feitosa²

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações encontradas na prova de função pulmonar completa, bem como no teste de caminhada de seis minutos, relacionando também a importância dos aspectos funcionais no diagnóstico, na avaliação de resposta ao tratamento e no prognóstico das doenças pulmonares fibrosantes. Assim, nas doenças pulmonares fibrosantes com padrão obstrutivo na prova de função pulmonar completa, deve-se pensar em sarcoidose, linfangioleiomiomatose, pneumonite de hipersensibilidade, histiocitose de células de Langerhans, bronquiolite constrictiva e pneumonia intersticial idiopática combinada com enfisema pulmonar. Já na avaliação de resposta ao tratamento, considera-se como má resposta ao tratamento a queda da CVF $\geq 10\%$ e da DLCO $\geq 20\%$. Em relação ao prognóstico, os pacientes com critérios de má resposta ao tratamento e/ou $SpO_2 \leq 88\%$ no teste de caminhada de seis minutos apresentam uma pior sobrevida.

Descritores: Espirometria; Fibrose pulmonar; Teste de esforço.

ABSTRACT

The objective of this review was to evaluate alterations identified on complete pulmonary function tests and on the six-minute walk test in individuals with fibrotic lung diseases. We also address the importance of functional aspects in making the diagnosis, monitoring of response to therapy and determining the prognosis in such individuals.

When patients with fibrotic lung disease show obstruction on complete pulmonary function tests, the diagnoses that come to mind include sarcoidosis, lymphangioleiomyomatosis, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, constrictive bronchiolitis, and idiopathic interstitial pneumonia with pulmonary emphysema. In such diseases, a poor response to treatment is defined as a $\geq 10\%$ drop in FVC or a $\geq 20\%$ drop in DLCO. Survival is lowest for patients who respond poorly to treatment or have an $SpO_2 \leq 88\%$ during the six-minute walk test.

Keywords: Spirometry, Pulmonary fibrosis, Exercise test.

1. Serviço de Doenças Torácicas, Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Escola Superior de Ciências da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/SES – Brasília (DF) Brasil.

2. Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Escola Superior de Ciências da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/SES – Brasília (DF) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Alfredo N. C. Santana. Quadra SQS 213, Bloco E, apto. 204, Asa Sul, CEP: 70292-050, Brasília, DF, Brasil.
Tel: 55 61 9828-0161, fax: 55 61 3522-8174. Email: alfredoncs@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Neste artigo, iremos avaliar os aspectos funcionais relacionados às doenças pulmonares fibrosantes (DPFs), especialmente as pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs) (1-3). Tais aspectos funcionais serão abordados nos seguintes tópicos: alterações fisiológicas, papel no diagnóstico das PIIs, papel na determinação de resposta a tratamento nas PIIs, papel na determinação da progressão das PIIs e papel no prognóstico das PIIs.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS

Idealmente, a avaliação das alterações fisiológicas nas DPFs é realizada com prova de função pulmonar completa (PFPC). A PFPC inclui a espirometria, com a determinação de VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF e volumes pulmonares (com a determinação de CPT e volume residual), assim como a de DLCO (1-6).

Tipicamente, encontra-se o padrão restritivo nas DPFs e nas PIIs (1-6). Esse padrão é sugerido inicialmente na espirometria, que mostra uma relação VEF₁/CVF normal ou alta e CVF baixa, e é confirmado com a determinação dos volumes pulmonares, que demonstra CPT baixa. Entretanto, em casos de DPF, especificamente de fibrose pulmonar idiopática (FPI) associada a enfisema pulmonar, a CVF e a CPT podem estar paradoxalmente normais (1-3).

Já a presença de padrão obstrutivo nas DPFs (determinada por VEF₁/CVF baixa na espirometria) é sugestiva de um subgrupo de doenças. O Quadro 1 relaciona as DPFs que apresentam padrão obstrutivo na PFPC (1-3).

Quadro 1 - Doenças pulmonares fibrosantes com padrão obstrutivo na função pulmonar.

Sarcoidose
Linfangioleiomiomatose
Pneumonite de hipersensibilidade
Histiocitose de células de Langerhans
Pneumonia intersticial idiopática combinada com enfisema pulmonar (DPOC)
Bronquiolite constrictiva

Outra importante alteração fisiológica nas DPFs é a redução da DLCO. Tal redução decorre da diminuição das unidades capilares e alveolares, bem como do *mismatch* da ventilação-perfusão (3). É importante frisar que a DLCO diminui precocemente em relação a CVF e CPT, e que a redução da DLCO ocorre em maior magnitude do que a redução de CVF e CPT. A presença de redução moderada a grave da DLCO (DLCO < 60%) na presença de CVF e CPT normais nos pacientes com DPF sugere alguns diagnósticos, listados no Quadro 2 (1-3). Entretanto, em algumas DPFs, como a sarcoidose, pode haver uma importante redução da

CPT e da CVF e/ou hipoxemia grave na presença de uma DLCO normal ou minimamente reduzida.

Quadro 2 - Doenças pulmonares fibrosantes com redução moderada a grave da DLCO (DLCO < 60%) na presença de CVF e CPT normais.

DPF + enfisema pulmonar (DPOC)
DPF + doença vascular pulmonar (especialmente na esclerodermia e outras collagenoses)
Histiocitose de células de Langerhans
Linfangioleiomiomatose
DPF: doença pulmonar fibrosante.

A gasometria arterial (GASA) realizada em repouso e em exercício pode nos ajudar no diagnóstico das DPFs. A GASA em repouso pode ser normal em estágios precoces das DPFs e, conforme a DPF progride, passa-se a ver hipoxemia e alcalose respiratória em repouso (a retenção de dióxido de carbono nas DPFs acontece como manifestação de doença em estágio muito avançado ou terminal, marcando assim um prognóstico reservado). Já a GASA (ou oximetria não invasiva) realizada durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) marca o prognóstico e a resposta ao tratamento nas DPFs. Na FPI, quando a SpO₂ cai para 88% ou menos no TC6, isso se associa com uma sobrevida média de 3,2 anos comparada com uma sobrevida de 6,6 anos nos casos com SpO₂ ≥ 89% (7). Esses dados são baseados num estudo que envolveu 197 pacientes com FPI (7).

PAPEL NO DIAGNÓSTICO DAS PIIS

A PFPC deve ser usada em conjunto com achados clínicos, achados radiológicos e estudo histopatológico para se chegar a um diagnóstico específico entre as DPFs. Assim, é muito importante a interação estreita e forte entre o pneumologista, o radiologista e o patologista (8). Entretanto, a presença de uma PFPC dentro da normalidade não exclui a presença de uma DPF (4). Portanto, o papel da PFPC no diagnóstico das PIIs é limitado (Quadros 1 e 2).

PAPEL NA DETERMINAÇÃO DA PROGRESSÃO DAS PIIS

Para a exata compreensão de como a PFPC pode acompanhar a progressão e a resposta ao tratamento, é preciso, primeiramente, entender qual é a variabilidade fisiológica desses testes. Mudanças na CVF, ao longo do tempo, em torno de 11%, são normais; entretanto, a variabilidade "normal" da DLCO poderá ser ainda maior do que a encontrada na CVF (9). Assim, geralmente se aceita que mudanças clinicamente significativas para pacientes com FPI sejam alterações na CVF excedendo 10-15%, assim como mudanças ≥ 20% na DLCO (10-17).

PAPEL NA DETERMINAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO NAS PIIS

Stack et al. acompanharam 96 pacientes com FPI. Durante o acompanhamento daqueles pacientes, houve um aumento da sobrevida para os pacientes com FPI que tiveram ganho $\geq 10\%$ na CVF com o uso de corticoterapia — sobrevida de 5 anos de 67% vs. 20% (16). Já Hanson et al. estudaram 58 indivíduos com FPI que sobreviveram até 1 ano após o início do tratamento. Tal pesquisa mostrou que a sobrevida foi maior naqueles pacientes que apresentaram melhora ou estabilidade da CVF (ou seja, ou a CVF aumentou ou, se a CVF reduziu, tal redução foi $< 10\%$) em 1 ano em comparação com aqueles que apresentaram uma piora $\geq 10\%$ na CVF (12).

Já em relação à DLCO, a maioria dos estudos mostra que a sobrevida dos pacientes com DPF foi pior naqueles com declínio na DLCO $\geq 20\%$ após 1 ano de tratamento (12).

PAPEL NO PROGNÓSTICO DAS PIIS

Na PFPC, a redução da DLCO é o elemento que se correlaciona melhor com a maior extensão da PII/DPF na tomografia, superando a redução de CPT e de CVF. A redução de DLCO e de CVF também está associada com a redução da sobrevida, especial-

mente quando, no início da PII, a CVF for $< 60\%$ e a DLCO for $< 40\%$ (18).

A dessaturação no TC6 ($SpO_2 < 88\%$) também marca a mortalidade na PII (especialmente na FPI). Em um estudo retrospectivo avaliando 83 pacientes com FPI, 53% apresentaram dessaturação no TC6, sendo que a sobrevida em 4 anos naqueles com e sem dessaturação, respectivamente, foi de 34,5% e 69,1%, diferença essa estatisticamente significativa mesmo após a correção para outras variáveis, como dados demográficos, CVF, CPT, SpO_2 em repouso, distância percorrida no TC6, entre outros (19).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PFPC (que inclui CPT e DLCO) é usada na avaliação e manuseio das DPFs. Entretanto, no Brasil, a maioria dos pneumologistas tem acesso apenas à CVF (espirometria), não sendo possível realizar a medição de CPT e DLCO, que depende da PFPC. Embora inespecífica, a PFPC pode ajudar no diagnóstico das DPFs, especialmente quando há padrão obstrutivo e/ou DLCO reduzida na presença de CPT normal (ou quase normal). Além disso, a PFPC ajuda a determinar se houve ou não resposta ao tratamento, se houve ou não progressão da PII, bem como auxilia a definir o prognóstico da PII.

REFERÊNCIAS

1. King-Jr TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing. UpToDate 2012.
2. Enright PL, Stoller JK, Hollingsworth H. Overview of pulmonary function testing in adults. UpToDate 2012.
3. Enright PL, Stoller JK, Hollingsworth H. Diffusing capacity for carbon monoxide. UpToDate 2012.
4. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(4):315-21.
5. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004; 71(3):209-13.
6. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 Suppl 5:v65-7.
7. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(7):803-9.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6):788-824.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26:948-68.
10. Raghu G, Johnson W, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1061-9.
11. Douglas W, Ryu J, Swensen S, Offord K, Shroeder D, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:220-5.
12. Hanson D, Winterbauer R, Kirtland S, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 1995; 108:305-10.
13. Johnson M, Kwan S, Snell N, Nunn A, Darbyshire J, Turner-Warwick M. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1989; 44:280-8.
14. Raghu G, Depaso W, Cain K, Hammar S, Wetzel C, Dreis D, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:291-6.
15. Rudd R, Haslam P, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 124:1-8.
16. Stack B, Choo-Kang Y, Heard B. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1972; 27:535-42.
17. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid therapy and its effect on survival. *Thorax.* 1980; 35:593-9.
18. Egan J, Martinez F, Wells A, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax.* 2005; 60:270-3.
19. Lama V, Flaherty K, Toews G, Colby T, Travis W, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:1084-90.