

Artigo

Uso da técnica de Washout de Nitrogênio para avaliação do acometimento da pequena via aérea em pacientes com DPOC

Use of the Nitrogen Washout technique to assess the involvement of the small airway in patients with COPD

Agnaldo José Lopes¹, Thiago Thomaz Mafort²

Resumo

É bem conhecido o fato de que os principais parâmetros de função pulmonar utilizados na avaliação de gravidade e no seguimento dos pacientes com DPOC não apresentam boa correlação com os sintomas e os principais desfechos da doença, especialmente naqueles pacientes considerados graves. Portanto, torna-se imperativa a busca de novos marcadores funcionais que melhor retratam a gravidade da DPOC. Nesse contexto, tem havido um interesse crescente acerca da técnica de washout do nitrogênio (TWN2), uma vez que é uma ferramenta simples e não invasiva, sendo capaz de detectar heterogeneidade na distribuição da ventilação e doença de pequenas vias aéreas até mesmo quando outros testes de função pulmonar apresentam valores normais. A TWN2 possibilita a busca de pacientes com DPOC cujo fenótipo da doença é basicamente a anormalidade de pequenas vias aéreas e, através desse conhecimento, abre-se o caminho para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas voltadas especificamente para vias aéreas mais periféricas. Além do mais, a avaliação do grau de heterogeneidade na distribuição da ventilação em diferentes graus de gravidade da DPOC juntamente com a evolução importante do seu aparato técnico, justificam a retomada da TWN2 e, ao mesmo tempo, depositam enorme expectativa acerca da sua utilização rotineira na prática clínica.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Testes de função respiratória; Mecânica respiratória.

Abstract

It is well known that the main pulmonary function parameters used in the assessment of severity and follow-up of patients with COPD do not show a good correlation with the symptoms and the main outcomes of the disease, especially in patients considered to be severe. Therefore, the search for new functional markers that best portray the severity of COPD becomes imperative. In this context, there has been a growing interest in the nitrogen washout technique (N2WT), since it is a simple and non-invasive tool, being able to detect heterogeneity in the distribution of ventilation and small airway disease when other function tests still present normal values. N2WT makes it possible to search for patients with COPD whose phenotype of the disease is basically the small airway abnormality, and through this knowledge, it opens the way for the development of new pharmacological therapies specifically targeted to more peripheral airways. Moreover, the evaluation of the degree of heterogeneity in the distribution of ventilation in different degrees of COPD severity, together with the important evolution of its technical apparatus, justify the resumption of N2WT and, at the same time, put enormous expectations about its use in clinical practice.

Keywords: Chronic obstructive lung disease; Respiratory function tests; Respiratory mechanics.

1. Professor adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

2. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência: Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271, Rio de Janeiro, Brasil.

Telefone e fax: +55 21 21 2576 2030

Email: agnaldolopes.uerj@gmail.com

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representa um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, afetando a qualidade de vida das pessoas e gerando incapacidade física e altos índices de morbidade e mortalidade¹. Apesar dos grandes esforços ocorridos nas últimas décadas, as principais questões clínicas permanecem não solucionadas, o que gera em um grande impacto social e econômico. Além do mais, a variabilidade na susceptibilidade genética e as diferentes exposições nocivas resultam numa doença heterogênea, resumidamente conceituada como DPOC^{1,2}. Nesse contexto, os testes de função pulmonar (TFP), além de serem ferramentas importantes para o diagnóstico e a avaliação de gravidade da doença, podem ser usados nos mais variados cenários clínicos, incluindo a determinação do prognóstico e a avaliação da resposta terapêutica¹. A espirometria é, em geral, o TFP mais utilizado na avaliação e manejo desses pacientes, apesar da limitação bem reconhecida de que o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) seja um marcador de obstrução de vias aéreas proximais, enquanto a obstrução na DPOC se localiza principalmente nas vias aéreas distais^{3,4}. Além do mais, o VEF₁ se correlaciona pobremente com os sintomas e os principais desfechos da doença, havendo, portanto, uma necessidade imperativa de novos métodos que identifiquem subtipos de DPOC que sejam clinicamente relevantes^{2,3}.

Nas últimas décadas, tem ocorrido um tremendo avanço tecnológico nas ferramentas utilizadas para aferição da função pulmonar. Além da sofisticação tecnológica dos velhos métodos de avaliação funcional, novos TFP vêm sendo progressivamente incorporados na prática do dia-a-dia⁵. Nesse cenário, tem havido um interesse crescente sobre o uso de diversos exames, como a técnica de *washout* do nitrogênio (TWN₂), a técnica de oscilações forçadas (FOT) e a oscilometria de impulso, especialmente no que tange ao estudo mais detalhado das vias aéreas periféricas, definidas como as vias aéreas com diâmetro interno inferior a 2 mm⁶. O TWN₂ tem sido cada vez mais utilizado na prática clínica, uma vez que é uma ferramenta simples e não invasiva, sendo capaz de detectar heterogeneidade na distribuição da ventilação e doença de pequenas vias aéreas quando os TFP ditos "tradicionais" ainda apresentam valores normais⁷. O TWN₂ tem sido utilizado no diagnóstico precoce, na estratificação de pacientes e na avaliação da gravidade de várias doenças pulmonares^{7,8}. Na DPOC, em particular, diversos estudos têm apontado a importância do TWN₂ tanto no diagnóstico quanto no manejo da doença.

Noções sobre a técnica de *washout* do nitrogênio

Atualmente há mais de 10 métodos diferentes derivados da TWN₂ originalmente descrita para avaliar a dis-

tribuição da ventilação e as pequenas vias aéreas⁹. Mais recentemente tem sido inserida a técnica que utiliza dois gases traçadores (He e SF₆), que é uma nova modalidade da TWN₂ que visa ser mais específica para as pequenas vias aéreas, pois consegue diferenciar a heterogeneidade da ventilação resultante das vias aéreas condutoras e acinares¹⁰. Apesar desses avanços, as duas técnicas ainda mais rotineiramente utilizadas na prática clínica são a da respiração única e a que envolve múltiplas respirações. Enquanto a técnica da respiração única mede a mistura do gás dentro de uma única respiração, a técnica das múltiplas respirações mede a eficiência do *clearance* do gás dentro dos pulmões. Entretanto, na DPOC, a maioria dos estudos publicados até o presente momento envolve a técnica da respiração única, também conhecida como teste de Fowler.

Na TWN₂ em respiração única, os indivíduos expiram até o volume residual (VR) e, em seguida, inspiram O₂ a 100% até a capacidade pulmonar total (CPT). Depois, expiram lentamente até o VR a um fluxo de aproximadamente 0,3 a 0,5 L/s. A concentração de N₂ exalada é relatada através de um dispositivo que se encontra na abertura das vias aéreas. Devido à impossibilidade de se lavar todo o N₂ retido dentro dos pulmões, o teste é continuado até que a concentração de N₂ alveolar seja de aproximadamente 1%. Basicamente, há quatro fases que são registradas durante a manobra (**Figura 1**): fase I (espaço morto anatômico), que corresponde ao gás das vias aéreas superiores com 100% de O₂; fase II (fase brônquica), onde ocorre uma elevação abrupta na concentração de N₂ com mistura de ar alveolar e brônquico; fase III (fase alveolar), em que há um *plateau* do gás alveolar no qual as concentrações de O₂ e N₂ mudam de forma lenta e uniforme; e fase IV, onde ocorre uma elevação abrupta na concentração de N₂ conforme as vias aéreas da base pulmonar se fecham e uma maior proporção de N₂ dos ápices pulmonares é exalada. Importaneamente, os dois

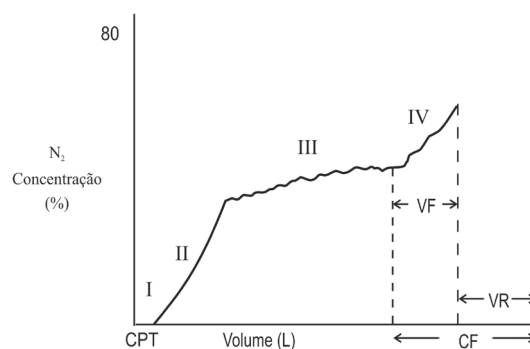


Figura 1. Fases registradas durante a manobra de respiração única para o cálculo da distribuição do gás. VF = volume de fechamento; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; CF = capacidade de fechamento (somatório de VF + VR).

índices mais comumente utilizados na interpretação da TWN_2 são seguintes: o *slope* de fase III ($SIII_{N_2}$), que é a alteração na concentração de N_2 entre 25% e 75% do volume expirado; e a razão entre o volume de fechamento e a capacidade vital (VF/CV), que é a porção da CV que é exalada após o início do fechamento das vias aéreas¹¹. Em geral, o $SIII_{N_2}$ não deve ser superior a 0,5% N_2/L , enquanto a razão CV/VC é normalmente inferior a 25%. No entanto, a razão CV/VC varia significativamente com a idade, sendo maior em crianças e idosos e menor em adultos jovens¹². Em pacientes com DPOC, o $SIII_{N_2}$ altera significativamente de acordo com a gravidade da doença (Figura 2).

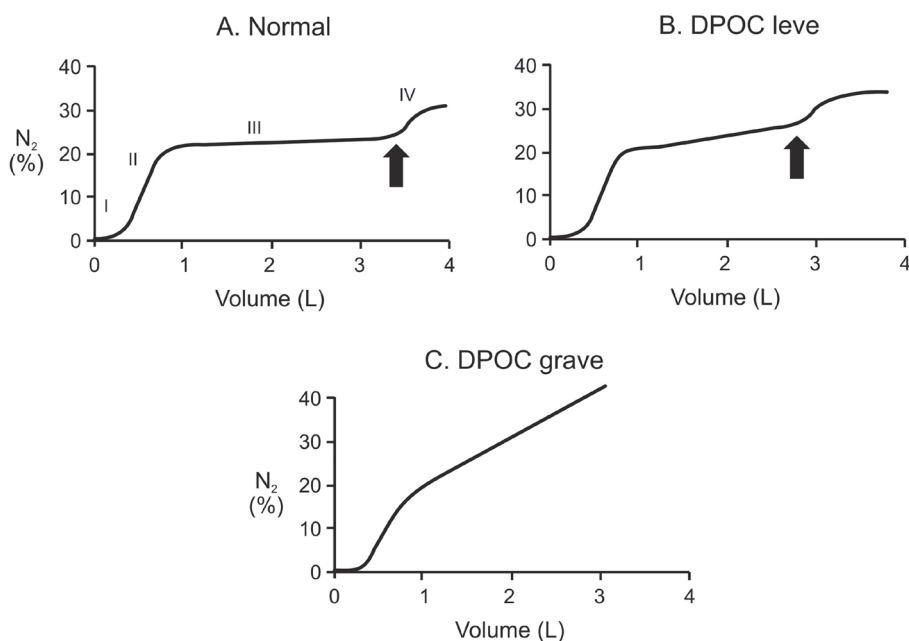


Figura 2. Alterações no *slope* de fase III ($SIII_{N_2}$) (setas) em um indivíduo normal (A), em um portador de DPOC leve (B) e em um portador de DPOC grave (C). Notar que no indivíduo com DPOC grave a delimitação entre as fases III e IV já não é mais possível de ser notada graficamente. Nos exemplos em questão, os valores estimados para o $SIII_{N_2}$ são de 1%, 3% e 11% para os indivíduos representados nos gráficos A, B e C, respectivamente.

O uso da técnica de *washout* do nitrogênio na DPOC

Avaliação da má distribuição da ventilação

A heterogeneidade da ventilação reflete a eficiência do transporte de gás tanto nas vias aéreas centrais (dependentes da convecção) quanto periféricas (dependente da difusão). Valores elevados de $SIII_{N_2}$ são indicativos de heterogeneidade na ventilação e reflete diferenças nas constantes de tempo, que são dependentes tanto da resistência local (doença de pequenas vias aéreas) quanto da complacência local (enfisema)^{13,14}. Na DPOC, as pequenas vias aéreas podem impactar negativamente na resistência total das vias aéreas com efeito importante na distribuição da ventilação, apesar de discretas alterações na mecânica pulmonar em alguns casos¹⁵. Nessa linha, Jarenbäck *et al.*⁴ mostraram uma maior heterogeneidade

da ventilação nas vias aéreas acinares, mas não nas vias aéreas condutoras em pacientes com COPD através do TWN_2 . Esses investigadores também observaram que a heterogeneidade da ventilação nas vias aéreas acinares aumenta na medida em que deteriora a classe funcional de acordo com o GOLD. Além do mais, a heterogeneidade na ventilação foi fortemente relacionada à queda na capacidade de difusão do CO (DLco) e ao aumento dos volumes pulmonares estáticos e, em menor grau, ao aumento da resistência e reatância das vias aéreas.

Lopes e Mafort⁸ realizaram um estudo transversal avaliando a relação dos parâmetros obtidos através da TWN_2 com a distância obtida durante o teste de caminhada de seis minutos (DC6M) e a qualidade de vida em pacientes com DPOC. Esses autores mostraram correlação significativa do $SIII_{N_2}$ com a DC6M ($r = -0,796$; $p = 0,0001$) e com o teste de avaliação da DPOC (CAT) ($r = 0,728$; $p = 0,0001$) e, na análise multivariada, o $SIII_{N_2}$ foi o único preditor independente para a DC6M ($R^2 = 0,703$; $p = 0,0001$), o escore CAT ($R^2 = 0,586$; $p = 0,0001$) e a escala *Medical Research Council* (m-MRC) (RR = 1,14; $p = 0,0001$). Já Mikamo *et al.*¹⁶ descreveram correlações significantes entre o $SIII_{N_2}$, as medidas de mecânica pulmonar e o escore de enfisema avaliado pela tomografia computadorizada (TC). Nesse estudo, o $SIII_{N_2}$ foi um preditor independente para a capacidade vital forçada (CVF), a frequência de ressonância medida por meio da FOT e o escore de enfisema ($R^2 = 0,57$; $p < 0,0001$).

Mais recentemente, Boeck *et al.*² demonstraram que o $SIII_{N_2}$ está aumentado em pacientes com DPOC moderada a grave, quando comparados aos controles ($p < 0,001$). Nesse mesmo estudo, o $SIII_{N_2}$ foi associado com o VEF_1 , a razão VR/CPT e a DLco (todos com $p < 0,001$); além disso, o $SIII_{N_2}$ foi relacionado à dispneia, à dessaturação induzida pelo exercício e à capacidade de exercício avaliada através da DC6M ($p = 0,001$, $p < 0,001$ e $p = 0,047$, respectivamente). Utilizando modelos de regressão multivariada, esses autores demonstraram também que as associações do $SIII_{N_2}$ com o VEF_1 , a razão VR/CPT , a DLco, a escala MRC, a dessaturação induzida pelo exercício e a DC6M são amplamente independentes

do VEF_1 e, em geral, mais fortes do que as associações dessas variáveis com o VEF_1 , mostrando assim que a heterogeneidade da ventilação em pacientes com DPOC não é um marcador de gravidade da obstrução ao fluxo aéreo.

No intuito de avaliar a resposta broncodilatadora em pacientes com DPOC com importante heterogeneidade na ventilação, dois estudos não observaram resposta na distribuição da ventilação através da TWN_2 , seja usando o salbutamol, o brometo de ipratrópio ou o brometo de tiotrópio. Uma hipótese é que a maior heterogeneidade ventilatória na DPOC, observada nas vias aéreas acinares, pode não ser responsiva ao uso de broncodilatadores devido à falta de receptores nessa região ou, ainda, o fato de que a inalação do pó seco não chega às vias aéreas acinares^{4,17}.

Avaliação da doença de pequenas vias aéreas

É bem conhecido o fato de que as pequenas vias aéreas contribuem pouco para a resistência do sistema respiratório em pulmões saudáveis, embora elas sejam o principal local de resistência na doença pulmonar obstrutiva^{18,19}. Apesar de as pequenas vias aéreas serem o principal local da obstrução na DPOC, elas não são bem demonstradas nas avaliações funcionais convencionais. As pequenas vias aéreas contribuem apenas com cerca de 10% da resistência total ao fluxo aéreo. Se metade de todas as pequenas vias aéreas estiver completamente ocluída, a resistência combinada dobraria, com pouco efeito na mecânica pulmonar (por exemplo, no VEF_1), mas com efeito importante na distribuição da ventilação^{2,15}. Na DPOC, acredita-se que as pequenas vias aéreas sejam o principal ponto de limitação ao fluxo aéreo, e que o dano a essas estruturas aumenta com a gravidade da doença^{1,16,20}. Além do mais, na DPOC leve, a doença de vias aéreas pequenas provavelmente antecede o desenvolvimento de enfisema^{21,22}.

Vários estudos têm mostrado que a doença de pequenas vias aéreas é um fenótipo potencialmente importante em muitos pacientes com DPOC e, portanto, sua quantificação pode melhorar a estratificação da doença e o manejo desses pacientes^{2,23,24}. Na DPOC, muitas alterações histopatológicas estão implicadas na gênese da patologia de pequenas vias aéreas, incluindo aí a deposição de muco, a inflamação, a ruptura epitelial e o remodelamento²¹. Assim, o TWN_2 pode se tornar uma ferramenta importante na complementação dos parâmetros fornecidos pelos TFP considerados como padrão de avaliação desses indivíduos, incluindo a espirometria e a medida de volumes pulmonares estáticos.

Alguns investigadores avaliaram a razão VF/CV – que é um marcador de pequenas vias aéreas – em pacientes com DPOC. Timmins *et al.*²⁰ mostraram que uma queda na razão VEF_1/CVF , mesmo quando esta se encon-

tra acima de 70%, é um preditor tanto para a presença de enfisema na TC quanto para a elevação da razão VF/CV. Já Gennimata *et al.*²⁵ mostraram que elevações na razão VF/CV correlacionam-se com a gravidade da limitação ao fluxo aéreo em indivíduos com DPOC. Também é relatada uma maior sensibilidade do $SIII_{N_2}$ sobre o fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), mesmo em fumantes com alterações inflamatórias leves nas pequenas vias aéreas¹³.

Considerações finais

É geralmente aceito que o VEF_1 não é o parâmetro ideal para descrever as alterações que ocorrem no curso da DPOC e, assim, outras técnicas de avaliação da função pulmonar são necessárias para descrever a complexidade da doença⁴. Neste contexto, a TWN_2 tem sido avaliada como um exame que pode ser complementar às atuais ferramentas de avaliação da função pulmonar utilizadas na categorização e seguimento dos pacientes com DPOC. A TWN_2 possibilita a busca de pacientes com DPOC cujo fenótipo da doença é basicamente a anormalidade de pequenas vias aéreas e, através desse conhecimento, abre-se o caminho para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas voltadas especificamente para as pequenas vias aéreas^{14,19}. Além do mais, a avaliação do grau de heterogeneidade na distribuição da ventilação em diferentes graus de gravidade da DPOC e, ainda, a evolução importante do seu aparato técnico, justificam a retomada da TWN_2 e, ao mesmo tempo, depositam enorme expectativa acerca da utilização rotineira da técnica na prática clínica do dia-a-dia.

Referências

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 [updated 2017 Jan 1; cited 2017 Feb 2]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, Stieltjes B, Re TJ, Tamm M, et al. Single-breath washout tests to assess small airway disease in COPD. *Chest* 2016; 150(5):1091-100.
3. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010; 11:122.
4. Jarenbäck L, Ankerst J, Bjermer L, Tufvesson E 2015 Acinar ventilation heterogeneity in COPD relates to diffusion capacity, resistance and reactance. *Respir Med*. 2016; 110:28-33.
5. Lopes AJ, de Melo PL. Brazilian studies on pulmonary function in COPD patients: what are the gaps? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1553-67.
6. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435):709-21.
7. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013; 41(3):507-22.
8. Lopes AJ, Mafort TT. Correlations between small airway function, ventilation distribution, and functional exercise capacity in COPD patients. *Lung* 2014; 192(5):653-9.
9. Latzin P, Thompson B. Double tracer gas single-breath washout: promising for clinics or just a toy for research? *Eur Respir J*. 2014; 44(5):1113-5.
10. Husemann K, Berg N, Engel J, Port J, Joppek C, Tao Z, et al. Double tracer gas single-breath washout: reproducibility in healthy subjects and COPD. *Eur Respir J*. 2014; 44(5):1210-22.
11. Lopes AJ. A retomada do teste do washout do nitrogênio na prática pneumológica. *Pulmão RJ* 2015; 24(1):14-18.
12. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: possible applications in asthma and COPD. *Respir Med*. 2016; 119: e2-e9.
13. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298(23):1277-81.
14. Lapperre TS, Willems LN, Timens W, Rabe KF, Hiemstra PS, Postma DS, Sterk PJ. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD. *Chest* 2007; 131(1):53-9.
15. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009; 78(3):339-55.
16. Mikamo M, Shirai T, Mori K, Shishido Y, Akita T, Morita S, et al. Predictors of phase III slope of nitrogen single-breath washout in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 189(1):42-6.
17. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, Melot C, Noppen M, Vincken W, et al. Conductive and acinar lung-zone contributions to ventilation inhomogeneity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(5 Pt 1): 1573-7.
18. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72(3):1016-23.
19. Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19(2):109-15.
20. Timmins SC, Diba C, Farrow CE, Schoeffel RE, Berend N, Salome CM, et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest* 2012; 142(2):312-9.
21. 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(17):1567-75.
22. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1711-5.
23. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014; 35(1):51-69.
24. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014; 35(1):1-6.
25. Gennimata SA, Palamidis A, Karakontaki F, Kosmas EN, Koutsoukou A, Loukides S, et al. Pathophysiology of evolution of small airways disease to overt COPD. *COPD* 2010; 7(4):269-75.

