

Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients

Capnografia volumétrica como meio de detectar obstrução pulmonar periférica precoce em pacientes com fibrose cística

Maria Ângela G. O. Ribeiro¹, Marcos T. N. Silva¹, José Dirceu Ribeiro²,
Marcos M. Moreira³, Celize C. B. Almeida¹, Armando A. Almeida-Junior⁴,
Antonio F. Ribeiro², Monica C. Pereira⁵, Gabriel Hessel², Ilma A. Paschoal⁶

Resumo

Objetivo: Comparar a espirometria e a capnografia volumétrica (CapV) para determinar se os valores amostrados pela capnografia acrescentam informações sobre doenças pulmonares precoces em pacientes com fibrose cística (FC).

Métodos: Este foi um estudo do tipo corte transversal envolvendo pacientes com FC: Grupo I (42 pacientes, 6-12 anos de idade) e Grupo II (22 pacientes, 13-20 anos de idade). Os grupos controle correspondentes eram formados por 30 e 50 indivíduos saudáveis, respectivamente. A capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a relação VEF₁/CVF foram determinados pela espirometria. Através da CapV, medimos a saturação periférica de oxigênio (SpO₂), a frequência respiratória (FR), o tempo inspiratório (TI), o tempo expiratório (TE) e o *slope* da fase III normalizado pelo volume corrente (*slope* da fase III/Vc).

Resultados: Em comparação com os grupos controle, todos os pacientes com FC apresentaram valores de *slope* da fase III/Vc ($p < 0,001$) mais altos independentemente do estágio de doença pulmonar. O *slope* da fase III/Vc foi significativamente mais alto nos 24 pacientes que tiveram resultados normais de espirometria ($p = 0,018$). Os pacientes do Grupo II apresentaram valores de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF ($p < 0,05$) e SpO₂ ($p < 0,001$) mais baixos que os pacientes do Grupo I. Os pacientes do Grupo II, comparados com os do Grupo Controle II, apresentaram FR ($p < 0,001$) mais alta e valores de TI e TE ($p < 0,001$) mais baixos.

Conclusões: Todos os pacientes com FC mostraram ter valores mais altos de *slope* da fase III/Vc quando comparados com os pacientes dos grupos controle. A CapV identificou a heterogeneidade da distribuição da ventilação nas vias aéreas periféricas dos pacientes com FC que apresentaram espirometria normal.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(6):509-17: Capnografia volumétrica, fibrose cística, espirometria.

Abstract

Objective: To compare spirometry and volumetric capnography (VCap) to determine if the capnographic values add more information about early lung disease in cystic fibrosis (CF) patients.

Methods: This was a cross-sectional study involving CF patients: Group I (42 patients, 6-12 years of age); and Group II (22 patients, 13-20 years of age). The corresponding control groups were comprised of 30 and 50 healthy subjects, respectively. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), and the FEV₁/FVC ratio was determined by spirometry. Using VCap, we measured peripheral oxygen saturation (SpO₂), respiratory rate (RR), inspiratory time (IT), expiratory time (ET), and the phase III slope normalized by expiratory volume (phase III slope/Ve).

Results: In comparison with control groups, all CF patients presented higher phase III slope/Ve values ($p < 0.001$) independent of the pulmonary disease stage. The phase III slope/Ve was significantly higher in the 24 patients who presented normal spirometry results ($p = 0.018$). The Group II patients showed lower FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ($p < 0.05$), and also lower SpO₂ values ($p < 0.001$) when compared with Group I patients. In comparison with Control Group II, the Group II patients presented higher RR ($p < 0.001$), and lower IT and ET values ($p < 0.001$).

Conclusions: Compared to the controls, all studied CF patients showed an increase in phase III slope/Ve values. VCap identified the heterogeneity of the ventilation distribution in the peripheral airways of CF patients who presented normal spirometry.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(6):509-17: Volumetric capnography, cystic fibrosis, spirometry.

1. Doutor, Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
2. Professor associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), UNICAMP, Campinas, SP.
3. Doutor, Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas, UNICAMP, Campinas, SP.
4. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, UNICAMP, Campinas, SP.
5. Doutora, Disciplina de Pneumologia, FCM, UNICAMP, Campinas, SP.
6. Professor associado, Disciplina de Pneumologia, FCM, UNICAMP, Campinas, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), bolsa nº 00/04046-5.

Como citar este artigo: Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. J Pediatr (Rio J). 2012;88(6):509-17.

Artigo submetido em 11.04.12, aceito em 20.06.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2233>

Introdução

Evidências indicam que a função pulmonar começa a decair relativamente cedo em pacientes com fibrose cística (FC) mesmo naqueles considerados assintomáticos¹. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é normalmente considerado um bom preditor de prognóstico nas formas grave e moderada da doença; todavia, adotar o VEF₁ como único parâmetro para decidir a favor ou contra uma intervenção - como um transplante pulmonar - é questionável².

Na doença pulmonar, a heterogeneidade da distribuição da ventilação é resultado de diferentes lesões estruturais, incluindo a redução permanente do calibre das pequenas vias aéreas. Esses resultados podem ser determinados precocemente por meio da técnica de eliminação de gases chamada *multiple-breath washout* [(MBW), lavagem por múltiplas respirações] com gases como hélio (He), nitrogênio (N₂) e hexafluoreto de enxofre (SF₆). O *lung clearance index* (LCI, índice de depuração pulmonar), proveniente dos achados da técnica de MBW, é considerado um marcador altamente sensível do comprometimento das pequenas vias aéreas na FC²⁻¹³.

A heterogeneidade da ventilação também pode ser identificada pelo aumento no *slope* do platô alveolar da curva de exalação de gases, como o dióxido de carbono (CO₂) medido durante a respiração de volume corrente por meio da capnografia volumétrica (CapV)¹⁴.

Estudos que avaliaram a distribuição desigual da ventilação como um indicador precoce de doença pulmonar mostraram que alguns métodos utilizados poderiam ser mais sensíveis que a espirometria para detectar e medir alterações funcionais em crianças com valores normais de VEF₁, incluindo aquelas com FC ou asma¹¹⁻¹³.

O padrão de eliminação de CO₂ na CapV, assim como o padrão de eliminação dos gases utilizados na técnica de MBW, fornece informações sobre a distribuição de ventilação, especialmente sobre a ventilação nos espaços aéreos distais¹⁴⁻¹⁹.

No entanto, poucos estudos avaliaram o uso da CapV em crianças e adolescentes ou a relação entre CapV e espirometria em pacientes com FC.

O objetivo do presente estudo foi comparar os valores amostrados pela espirometria e pela CapV em pacientes com FC com valores dos indivíduos normais dos grupos controle para determinar se a CapV acrescenta informações sobre o comprometimento precoce da função pulmonar em pacientes com FC.

Métodos

Este foi um estudo do tipo corte transversal analítico, observacional e não randomizado envolvendo crianças e adolescentes tratados no Hospital da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Foram incluídos no estudo pacientes do sexo masculino e feminino, com idade de 6 a 20 anos, diagnosticados com FC conforme os resultados do teste do suor estimulado pela

iontoforese com pilocarpina (pelo menos duas dosagens de concentração de cloro acima de 60 mEq/L), independentemente do diagnóstico ter sido comprovado por estudos genéticos moleculares. Todos os pacientes convidados foram incluídos, nenhum apresentava dificuldades em realizar a espirometria ou a CapV e nenhum estava em exacerbação da doença no dia da avaliação.

Também participaram do estudo indivíduos controle saudáveis e não fumantes que não apresentavam doença respiratória prévia ou atual e que não estavam utilizando qualquer medicação.

Os pacientes com FC foram separados em dois grupos de acordo com a idade: o Grupo I era formado por 42 pacientes com idade entre 6 e 12 anos, enquanto o Grupo II era formado por 22 pacientes com idade entre 13 e 20 anos. Os indivíduos controle foram separados em dois grupos correspondentes: o Grupo Controle I sendo formado por 30 participantes com idade entre 6 e 12 anos, que se submeteram à espirometria e à CapV, e o Grupo Controle II sendo formado por 50 participantes com idade entre 13 e 20 anos, que se submeteram apenas à CapV.

Para os pacientes com FC, o escore de Shwachman-Kulczycki foi utilizado para determinar a gravidade da doença e sua aplicação foi realizada por três médicos que desconheciam a gravidade do diagnóstico de função pulmonar de cada paciente.

A espirometria foi utilizada para determinar a capacidade vital forçada (CVF), o VEF₁, a relação VEF₁/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}). Os seguintes itens, por sua vez, foram determinados pela CapV: a saturação periférica de oxigênio (SpO₂), medida pela oximetria de pulso; o pico de fluxo expiratório; a frequência respiratória (FR); o tempo inspiratório (TI); o tempo expiratório (TE); e o *slope* da fase III normalizado pelo volume corrente (*slope* da fase III/Vc).

Os indivíduos se submeteram à CapV utilizando o CO₂S-MO Plus Analyzer® (Respironics, Murrysville, PA, EUA). Os sensores do dispositivo foram conectados ao participante por meio de bocal com um clipe de nariz para evitar escape de ar pelo nariz. Eles foram instruídos a respirar normalmente por 1 min para que se acostumassem ao equipamento. Após esse tempo de ajuste, iniciou-se o monitoramento e os dados foram gravados em um computador através do programa Analysis Plus (Respironics, Murrysville, PA, EUA). Os indivíduos permaneceram respirando a volume corrente por 4 min, período no qual as variáveis foram medidas e os dados foram armazenados no computador. Ao final da coleta de dados, uma sequência *offline* dos ciclos respiratórios dos participantes foi selecionada de modo que abrangesse uma variação < 25% para volume corrente e < 10% para pressão expiratória final de CO₂. Os ciclos respiratórios com valores de *slope* da fase III nulos foram excluídos. Para comparar os *slopes* de pacientes de idades diferentes, foi necessário normalizar os valores dos *slopes* da fase III. É bem conhecido que quanto maior o volume expirado, menor é o *slope* da fase III. Portanto, todos os valores de *slope* da fase III foram divididos pela média do volume corrente medido para todas as respirações que

foram analisadas durante a CapV de cada paciente. O valor desse resultado foi expresso em milímetro de mercúrio por litro por mililitro de volume corrente (mmHg/L/mL de Vc)²⁰.

A espirometria foi realizada por meio de um espirômetro modelo CPFS/D (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA) de acordo com as diretrizes da European Respiratory Society e da American Thoracic Society²¹. Os resultados tiveram como base os valores preditos para crianças, adolescentes²² e adultos²³. O limite mínimo de normalidade considerado para a CVF, o VEF₁ e a VEF₁/CVF foi de 80% enquanto o para o FEF_{25-75%} foi de 70%.

As comparações entre variáveis independentes sem distribuição normal foram feitas através do teste de Mann-Whitney (Statistical Package for the Social Sciences, versão 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa local (protocolo nº 430/2008). Todos os pacientes, indivíduos-controle e responsáveis dos participantes menores de 18 anos de idade forneceram consentimento informado assinando os devidos formulários.

Resultados

Dos 42 pacientes do Grupo I, 19 (45,2%) eram do sexo masculino. As medianas dos escores z no Grupo I foram: para altura, -0,45 (variou de -3,91 a 1,46); para peso, -0,77 (variou de -3,39 a 1,33); e para índice de massa corporal, -0,65 (variou de -2,73 a 1,26).

A mediana do escore de Shwachman-Kulczycki no Grupo I foi 80 (35-90). Entre os pacientes do Grupo I, 27 (64,3%) eram cronicamente infectados com *Pseudomonas aeruginosa*, 38 (90,5%) eram Δ F508 homozigotos ou heterozigotos, 32 (76,2%) apresentaram CVF normal e 10 (23%) mostraram ter uma obstrução no teste de espirometria.

Como pode ser observado na Tabela 1, os valores de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e SpO₂ foram significativamente mais baixos no Grupo I do que no Grupo Controle I ($p < 0,05$), enquanto os valores do *slope* da fase III/Vc foram significativamente mais altos no Grupo I ($p = 0,001$).

Entre os 42 pacientes do Grupo I, 24 (57,1%) apresentaram resultados normais de espirometria. No entanto, como mostra a Tabela 2, os valores de *slope* da fase III/Vc foram significativamente mais altos nesse subgrupo do que no Grupo Controle I ($p = 0,018$).

Entre os 22 pacientes do Grupo II, 10 (45,5%) eram do sexo masculino. As medianas dos escores z no Grupo II foram: para altura, -0,24 (variou de -3,22 a 1,35); para peso, -0,91 (variou de -3,85 a 0,95); e para índice de massa corporal, -1,20 (variou de -3,19 a 0,90).

A mediana do escore de Shwachman-Kulczycki no Grupo II foi 68 (40-90). Entre os pacientes do Grupo II, 18 (81,8%) eram cronicamente infectados com *Pseudomonas aeruginosa*, 19 (86,5%) eram Δ F508 homozigotos ou heterozigotos, 9 (40,9%) apresentaram CVF normal e 15 (68%) mostraram ter uma obstrução.

O escore de Shwachman-Kulczycki foi mais baixo no Grupo II do que no Grupo I ($p < 0,008$).

A Tabela 1 mostra que os valores para SpO₂, TI e TE foram mais baixos no Grupo II do que no Grupo Controle II ($p < 0,001$), enquanto os valores de *slope* da fase III/Vc e FR foram significativamente mais altos no Grupo II ($p < 0,001$).

Os valores de CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%} foram significativamente mais altos no Grupo I do que no Grupo II ($p = 0,008$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente), assim como os valores de *slope* da fase III/Vc ($p < 0,006$). A relação VEF₁/CVF foi significativamente mais baixa no Grupo II ($p < 0,001$).

Como pode ser observado na Tabela 1, a comparação entre os pacientes do Grupo I e do Grupo II, assim como entre os participantes do Grupo Controle I e do Grupo Controle II (em termos dos dados da CapV), mostrou que os valores de *slope* da fase III/Vc foram significativamente mais altos nos grupos de indivíduos mais jovens ($p < 0,05$).

Discussão

A espirometria continua incluída na bateria de exames de rotina obrigatórios para a avaliação da função pulmonar em pacientes com FC. No entanto, está cada vez mais difícil utilizar o VEF₁ para documentar e interpretar as alterações precoces e acompanhar a progressão da doença pulmonar, principalmente em crianças pré-escolares e escolares¹⁻¹².

O uso da espirometria na FC tem duas limitações: a primeira provém da dificuldade de realizar o teste em crianças menores de 5 anos de idade; a segunda é relacionada ao fato de muitas crianças e adolescentes com FC apresentarem resultados do teste de espirometria normais, mesmo na presença de doença pulmonar confirmada. Em razão disso, tem-se apoiado às pesquisas com o objetivo de desenvolver métodos não invasivos que sejam mais sensíveis que a espirometria para monitorar a função pulmonar de pacientes com FC.

Diversos estudos utilizando a técnica de eliminação de gases inertes como N₂ e SF₆ para avaliar a função pulmonar em doenças pulmonares obstrutivas produziram resultados promissores. O platô da fase III da eliminação desses gases é considerado uma variável importante na avaliação da função das vias aéreas periféricas²⁴. Mais recentemente, a medida da eliminação de gases (conhecida como LCI) tem sido utilizada na avaliação precoce de doença respiratória em pacientes com FC. Um estudo explorando as diferenças entre as curvas de gases exalados no teste do LCI (SF₆ e He) mostrou o envolvimento precoce de vias aéreas periféricas na FC²⁵.

Por medir o CO₂ endógeno, a CapV é mais fácil de ser utilizada e tem um custo menor do que o LCI. Ela é uma técnica que analisa o padrão da eliminação de CO₂ como uma função do volume expirado. O capnograma representa a quantidade total de CO₂ eliminado pelos pulmões durante cada respiração. O ar expirado recebe CO₂ de três compartimentos sequenciais, formando três fases que podem ser reconhecidas no capnograma. A fase I contém ar do

aparelho do espaço morto anatômico e das vias aéreas proximais de condução. A fase II representa a região de transição caracterizada por uma concentração crescente de CO₂ resultante de um esvaziamento progressivo de CO₂ de alvéolos mais proximais em direção às vias aéreas centrais.

Por fim, a fase III representa essencialmente o ar alveolar e é conhecida como platô alveolar. A maior parte do CO₂ de cada ciclo respiratório é expirada na última fase, que apresenta uma leve inclinação ascendente, mesmo em indivíduos saudáveis.

Tabela 1 - Comparação das variáveis da capnografia e da espirometria entre pacientes com fibrose cística e seus respectivos indivíduos controle saudáveis e entre pacientes com fibrose cística de idades diferentes

Variáveis	Grupo I (n = 42)	Grupo Controle I (n = 30)	p
CVF (% predita)	90,50 (55-128)	97 (82-116)	0,002
VEF ₁ (% predita)	85,50 (46-125)	104 (83-128)	< 0,001
VEF ₁ /CVF	85,50 (61-98)	92 (78-100)	0,001
FEF _{25-75%} (%)	74,50 (22-136)	116 (62-159)	< 0,001
SpO ₂ (%)	96,84 (94-98,45)	97,78 (96,45-98,97)	< 0,001
TI (s)	1,16 (0,76-2,38)	1,27 (0,87-2,05)	0,163
TE (s)	1,65 (1,11-4,49)	1,49 (0,90-2,65)	0,180
FR (bpm)	20,96 (10,46-31,72)	20,37 (13,52-34,97)	0,416
Slope da fase III/Vc (mmHg/L/mL de Vc)	0,09 (0,012-0,42)	0,04 (0,01-0,27)	0,001
	Grupo II (n = 22)	Grupo Controle II (n = 50)	
CVF (% predita)	77 (44-125)	-	
VEF ₁ (% predita)	57,50 (27-117)	-	
VEF ₁ /CVF	72 (52-95)	-	
FEF _{25-75%} (%)	37,50 (10-137)	-	
SpO ₂ (%)	95,93 (90,19-98,19)	97,61 (95,57-99,19)	< 0,001
TI (s)	1,38 (0,88-2,80)	2,00 (1,19-3,37)	< 0,001
TE (s)	1,85 (1,08-3,26)	2,80 (0,00-5,24)	< 0,001
FR (bpm)	18,09 (11,1-31,66)	12,56 (7,03-20,36)	< 0,001
Slope da fase III/Vc (mmHg/L/mL de Vc)	0,06 (0,01-0,36)	0,01 (0,00-0,03)	< 0,001
	Grupo I (n = 42)	Grupo II (n = 22)	
CVF (% predita)	90,50 (55-128)	77 (44-125)	0,008
VEF ₁ (% predita)	85,50 (46-125)	57,50 (27-117)	< 0,001
VEF ₁ /CVF	85,50 (61-98)	72 (52-95)	< 0,001
FEF _{25-75%} (%)	74,50 (22-136)	37,50 (10-137)	0,001
SpO ₂ (%)	96,84 (95-98,54)	97,61 (95,57-99,19)	0,005
TI (s)	1,16 (0,76-2,38)	1,38 (0,88-2,80)	0,008
TE (s)	1,65 (1,11-4,49)	1,85 (1,08-3,26)	0,006
FR (bpm)	20,96 (10,46-31,72)	18,08 (11,1-31,66)	0,021
Slope da fase III/Vc (mmHg/L/mL de Vc)	0,09 (0,01-0,42)	0,06 (0,01-0,36)	0,006
	Grupo Controle I (n = 30)	Grupo Controle II (n = 50)	
SpO ₂ (%)	97,78 (96,45-98,97)	97,61 (95,57-99,19)	0,363
TI (s)	1,27 (0,87-2,05)	2,00 (1,19-3,37)	< 0,001
TE (s)	1,49 (0,90-2,65)	2,80 (0,00-3,52)	< 0,001
FR (bpm)	20,37 (13,52-34,97)	13,32 (7,03-20,36)	< 0,001
Slope da fase III/Vc (mmHg/L/mL de Vc)	0,04 (0,01-0,27)	0,01 (0,00-0,03)	< 0,001

CVF = capacidade vital forçada; FEF_{25-75%} = fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; FR = frequência respiratória; slope da fase III/Vc = slope da fase III normalizado pelo volume corrente; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; TE = tempo expiratório; TI = tempo inspiratório; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF = relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada.

Grupo I: pacientes com fibrose cística, 6-12 anos de idade; Grupo II: pacientes com fibrose cística, 13-20 anos de idade; Grupo Controle I: indivíduos saudáveis, 6-12 anos de idade; Grupo Controle II: indivíduos saudáveis, 13-20 anos de idade.

p < 0,05 estatisticamente significante.

Todas as variáveis foram expressas como: medianas (valor mínimo-valor máximo).

Tabela 2 - Comparação entre pacientes com fibrose cística com espirometria normal (Grupo I, 6-12 anos de idade) e seus respectivos indivíduos controle

Variáveis	Pacientes com FC com espirometria normal (n = 24)	Grupo controle (n = 30)	p
CVF (% predita)	93 (82-128)	97 (82-116)	0,333
VEF ₁ (% predita)	96,50 (80-125)	104 (83-128)	0,085
VEF ₁ /CVF	90,50 (81-98)	92 (78-100)	0,332
FEF _{25-75%} (%)	99,50 (66-138)	116 (62-159)	0,075
SpO ₂ (%)	96,97 (94-98,45)	97,72 (96,45-98,97)	0,025
TI (s)	1,18 (0,78-2,38)	1,27 (0,87-2,05)	0,120
TE (s)	1,73 (1,18-4,49)	1,49 (0,90-2,65)	0,437
FR (bpm)	18,51 (10,46-28,97)	20,72 (13,52-34,97)	0,814
Slope da fase III/Vc (mmHg/L/mL de Vc)	0,09 (0,012-0,326)	0,04 (0,01-0,268)	0,018

CVF = capacidade vital forçada; FC = fibrose cística; FEF_{25-75%} = fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; FR = frequência respiratória; slope da fase III/Vc = slope da fase III normalizado pelo volume corrente; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; TE = tempo expiratório; TI = tempo inspiratório; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF = relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada.

p < 0,05 estatisticamente significante.

Todas as variáveis foram expressas como: medianas (valor mínimo-valor máximo).

Os valores da CapV permitem o cálculo de muitos índices que podem refletir distúrbios da função pulmonar. Essa técnica também pode ser útil como um método não invasivo para estimar o envolvimento dos pulmões em muitas doenças. A heterogeneidade da ventilação também é avaliada pela CapV e sua gravidade pode ser utilizada para reunir informações sobre a anatomia e a função dos espaços aéreos distais. Em casos de asma e enfisema, o slope da fase III da CapV aumenta, assim demonstrando a presença de alterações funcionais e estruturais que levaram à heterogeneidade da distribuição da ventilação¹⁴.

Estudos envolvendo crianças indicaram que os valores de capnografia são úteis para prever o sucesso na retirada do suporte ventilatório ou na extubação^{26,27}, detectar a presença de shunts pulmonares em pacientes com cardiopatias congênitas²⁸, determinar a probabilidade de sobrevida de pacientes com hérnia diafragmática²⁹ e avaliar a função pulmonar após oxigenação extracorpórea³⁰.

Em pacientes adultos, a CapV tem sido utilizada para diagnosticar embolia pulmonar^{17,18,31-33}, monitorar a infusão de fluídos em pessoas asmáticas³⁴, medir o efeito do uso de broncodilatadores em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica³⁵ e avaliar o padrão respiratório e a heterogeneidade da ventilação em pacientes com bronquiectasia da FC e bronquiectasia não da FC¹⁹.

O slope da fase III da CapV segue os mesmos princípios de avaliação dos slopes resultantes de outros estudos sobre a técnica de eliminação de gases.

Um dos achados importantes deste estudo é que o slope da fase III/Vc para os participantes (mais jovens) do Grupo Controle I foi significativamente maior que para os

indivíduos (mais velhos) do Grupo Controle II. Esses dados confirmam as observações de Ream et al.³⁶, que avaliaram os resultados da CapV de crianças de 5 meses a 18 anos de idade, demonstrando que a inclinação do slope diminui com o avanço da idade (Figura 1).

Após o nascimento, as membranas de trocas gasosas (de alvéolos e vasos) parecem atingir o seu tamanho máximo (encontrado em adultos) por volta da faixa etária dos 5 a 8 anos. Durante o desenvolvimento de uma pessoa, o momento exato em que os pulmões começam agir como pulmões de um adulto permanece desconhecido. O comportamento do slope da fase III, que diminui progressivamente da infância para a fase adulta, parece indicar que, durante o processo de amadurecimento, algum acontecimento (provavelmente um aumento no número de alvéolos e do volume total deles) interfere na troca gasosa³⁷.

A comparação entre os slopes de indivíduos saudáveis e os slopes de indivíduos doentes deve levar em consideração essa interferência; por essa razão, segmentamos nossa população de estudo por idade.

Neste estudo, os pacientes maiores de 13 anos de idade (pacientes do Grupo II) apresentaram valores de espirometria que eram significativamente mais baixos que os observados nos pacientes do Grupo I. Em comparação com os indivíduos do Grupo Controle II, os pacientes do Grupo II apresentaram FR mais alta, TI e TE mais baixos e pico de fluxo expiratório normal, características essas que sugerem um padrão ventilatório restritivo. O mesmo padrão respiratório durante a CapV, sugerindo uma doença restritiva, foi observado em um estudo anterior¹⁹. O slope da fase III/Vc foi significativamente maior nos pacientes do

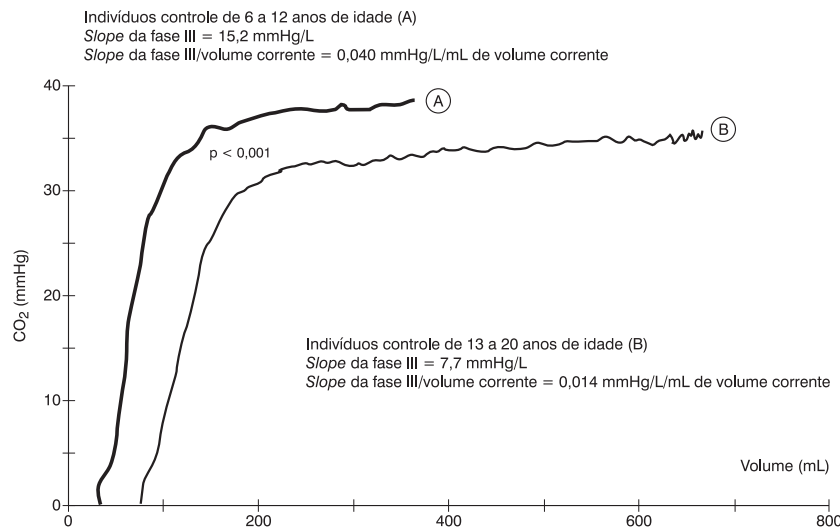


Figura 1 - Exemplos de curvas de eliminação de dióxido de carbono por capnografia volumétrica em 30 indivíduos controle saudáveis entre 6 e 12 anos de idade (A) e 50 indivíduos controle saudáveis entre 13 e 20 anos de idade (B). Os valores de capnografia volumétrica são representativos dos valores medianos encontrados para cada grupo

Grupo II que nos indivíduos do Grupo Controle II, talvez indicando a presença de doença difusa de pequenas vias aéreas em pacientes do Grupo II (Tabela 1 e Figura 2).

Os resultados de nosso estudo estão de acordo com os dados encontrados na literatura^{5,38}, salvo a observação de que, nos pacientes com menos de 13 anos de idade, a espirometria não mostra obstrução. Nossos pacientes apresentaram condições de função pulmonar similar aos pacientes de mesma idade listados no registro anual da *Cystic Fibrosis Foundation*, assim demonstrando a bem conhecida progressão que evolui com a idade da doença pulmonar em pacientes com FC.

Apesar dos resultados da espirometria no Grupo I serem melhores do que os dos pacientes do Grupo II, os valores de *slope* da fase III/Vc observados no Grupo I foram significativamente mais altos do que os do Grupo Controle I, indicando a presença de dano pulmonar estrutural nos pacientes (Figura 2).

De fato, em razão das velocidades bastante pequenas de convecção na periferia pulmonar, o transporte de gases por difusão é o mecanismo dominante em espaços aéreos acinares antes de se chegar à membrana alveólo-capilar. Os *slopes* da fase III elevados podem representar uma resistência difusional também elevada na periferia pulmonar. Esses *slopes* de valor alto ocorrem quando a respiração envolve uma área interfacial máxima menor que o normal entre o volume corrente e a capacidade residual funcional (CRF) durante um intervalo respiratório¹⁹. Áreas interfaciais menores podem ser resultados de obstrução difusa de pequenas vias aéreas.

Apesar dos pacientes mais jovens terem apresentado doença pulmonar mais leve quando avaliados pela espirometria, os valores de *slope* da fase III/Vc foram mais altos no Grupo I do que no Grupo II. Esse achado pode ter duas interpretações que não são mutuamente exclusivas: o *slope* da fase III é mais sensível que a espirometria para detectar doença pulmonar em pacientes jovens com FC e/ou a influência de idade e de desenvolvimento pulmonar é tão importante quanto a gravidade da doença pulmonar na determinação da elevação do *slope* da fase III.

Entre os 42 pacientes do Grupo I, 24 (57%) apresentaram resultados de espirometria normais. No entanto, os *slopes* da fase III/Vc no Grupo I foram significativamente mais altos do que os observados nos indivíduos do Grupo Controle I. Esse achado mostra claramente que a CapV pode revelar danos pulmonares que não são detectados pela espirometria.

Resultados similares foram relatados por outros autores em pacientes fumantes³⁹, bronquiolite obliterante pós transplante⁴⁰, crianças com FC^{2-6,9,11,12} e asma⁴¹.

A conclusão destes estudos é que a monitorização de eliminação de gases detecta alterações na função pulmonar mais precocemente que a espirometria, principalmente em vias aéreas menores.

O presente estudo é o primeiro a utilizar CapV para avaliar a função respiratória em crianças e adolescente com FC e diferentes graus de gravidade de doença pulmonar. Pesquisas posteriores são necessárias para estabelecer pontos de corte para o *slope* da fase III, assim como para comparar a CapV com a tomografia computadorizada de alta resolução como

meio para identificar alterações estruturais nas pequenas vias aéreas e nas vias aéreas centrais.

Pelas nossas observações, a maior limitação deste estudo é que a avaliação por espirometria não foi realizada no Grupo Controle II, tornando inviável a comparação de variáveis da espirometria entre os pacientes com CF mais velhos e seus indivíduos controle.

Perspectivas futuras: as técnicas para medir a heterogeneidade da ventilação na periferia dos pulmões tem um grande potencial de aplicação para detecção precoce de disfunção pulmonar, e a CapV parece ser um meio confiável para avaliar essas anormalidades. A CapV é uma técnica de fácil realização que não tem a necessidade de um esforço respiratório complexo e que pode ser aplicada

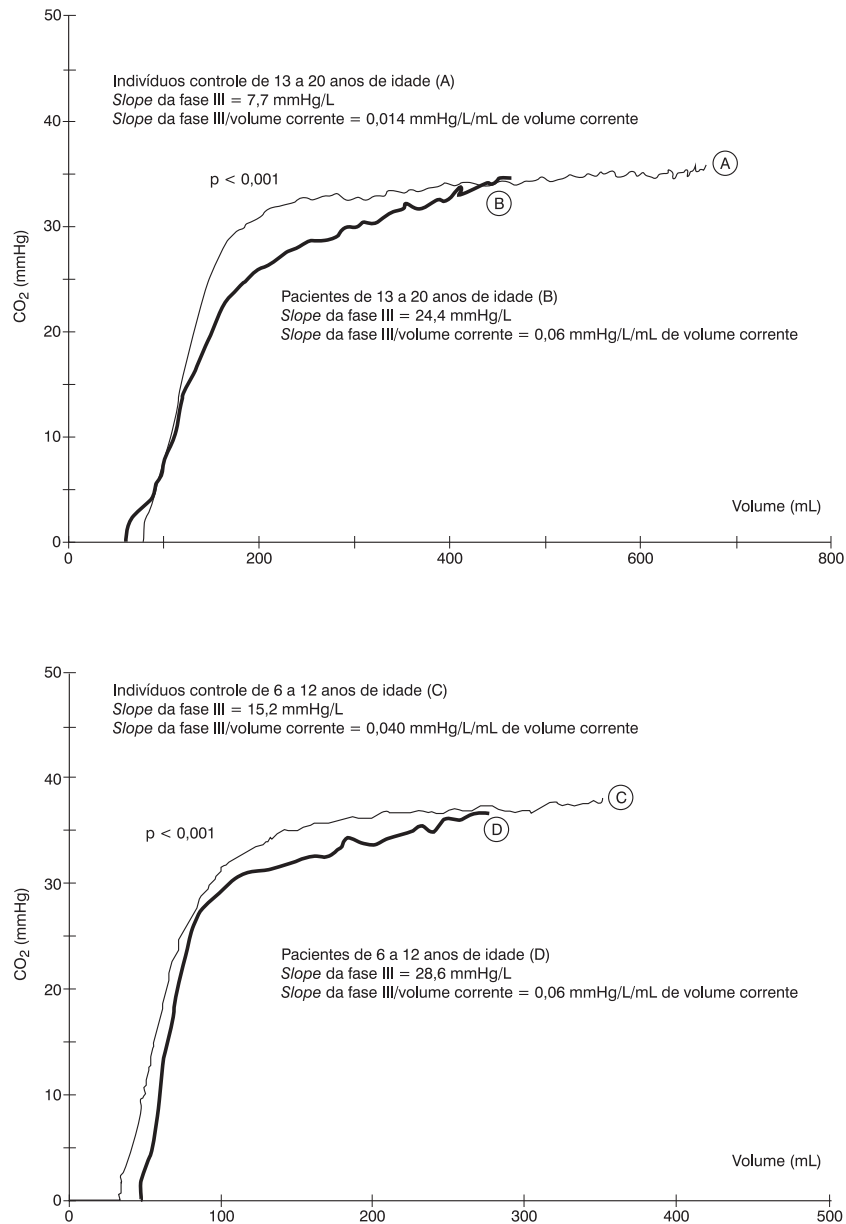


Figura 2 - Exemplos de curvas de eliminação de dióxido de carbono por capnografia volumétrica em 50 indivíduos controle saudáveis entre 13 e 20 anos de idade (A) comparados a 22 pacientes com fibrose cística de mesma faixa etária (B); e 30 indivíduos controle saudáveis entre 6 e 12 anos de idade (C) comparados a 42 pacientes com fibrose cística de mesma faixa etária (D). Os valores de capnografia volumétrica são representativos dos valores medianos encontrados para cada grupo

em crianças de idade escolar ou em pacientes gravemente debilitados. Neste estudo, a CapV foi capaz de detectar a distribuição de ventilação anormal em pacientes com FC com resultados normais de espirometria. O teste também demonstrou que todos os pacientes do estudo apresentaram valores de *slope* da fase III/Vc mais altos que seus grupos controle, sugerindo, assim, que a CapV pode ser uma etapa de rotina da avaliação pulmonar de pacientes com FC.

Conclusões

A CapV identificou uma resistência elevada à difusão na periferia dos pulmões de pacientes com FC que apresentaram espirometria normal. Portanto, essa técnica parece representar, com as devidas considerações de idade, uma alternativa viável para detectar danos precoces da função pulmonar em pacientes com FC.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a enfermeira Silvana Dalge Severino, do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), por sua contribuição durante o processo de coleta de dados.

Referências

- Tiddens HA. [Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis](#). *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:228-31.
- Davies JC, Alton EW. Monitoring respiratory disease severity in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54:606-17.
- Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. [Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis](#). *Thorax*. 2004;59:1068-73.
- Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. [Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:249-56.
- Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. [Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout](#). *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148:125-39.
- Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. [Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:371-8.
- Kraemer R, Latzin P, Pramana I, Ballinari P, Gallati S, Frey U. [Long-term gas exchange characteristics as markers of deterioration in patients with cystic fibrosis](#). *Respir Res*. 2009;10:106.
- Robinson PD, Cooper P, Van Asperen P, Fitzgerald D, Selvadurai H. [Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis](#). *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:733-42.
- Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, Bush A, Carr SB, et al. [Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests](#). *Thorax*. 2007;62:341-7.
- Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. [Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis](#). *Thorax*. 2008;63:135-40.
- Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. [Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis](#). *Eur Respir J*. 2003;22:972-9.
- Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. [Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis](#). *Thorax*. 2008;63:129-34.
- Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. [Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease](#). *Thorax*. 2009;64:33-7.
- Kars AH, Bogaard JM, Stijnen T, de Vries J, Verbraak AF, Hilvering C. [Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve](#). *Eur Respir J*. 1997;10:1829-36.
- Steiss JO, Rudloff S, Landmann E, Zimmer KP, Lindemann H. [Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma](#). *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28:332-6.
- You B, Peslin R, Duvivier C, Vu VD, Grilliat JP. [Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices](#). *Eur Respir J*. 1994;7:318-23.
- Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. [Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism](#). *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:9-12.
- Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia T de A, Paschoal IA. [Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism](#). *J Bras Pneumol*. 2008;34:328-32.
- Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. [Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis](#). *Lung*. 2010;188:263-8.
- Neufeld GR, Schwardt JD, Gobran SR, Baumgardner JE, Schreiner MS, Aukburg SJ, et al. [Modelling steady state pulmonary elimination of He, SF6 and CO2: effect of morphometry](#). *Respir Physiol*. 1992;88:257-75.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. [Standardisation of spirometry](#). *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
- Polgar G, Promadhat V. [Pulmonary function testing in children: techniques and Standards](#). Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1971.
- Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. [Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta](#). *J Pneumol*. 1992;18:10-22.
- Blanch L, Lucangelo U, Lopez-Aguilar J, Fernandez R, Romero PV. [Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure](#). *Eur Respir J*. 1999;13:1048-54.
- Van Muylem A, Verbanck S, Estenne M. [Monitoring the lung periphery of transplanted lungs](#). *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148:141-51.
- Hubble CL, Gentile MA, Tripp DS, Craig DM, Meliones JN, Cheifetz IM. [Deadspace to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children](#). *Crit Care Med*. 2000;28:2034-40.
- Almeida-Júnior AA, da Silva MT, Almeida CC, Jacomo AD, Nery BM, Ribeiro JD. [Associação entre índice de ventilação e tempo de ventilação mecânica em lactentes com bronquiolite viral aguda](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:466-70.
- Fletcher R, Jonson B. [Deadspace and the single breath test for carbon dioxide during anaesthesia and artificial ventilation. Effects of tidal volume and frequency of respiration](#). *Br J Anaesth*. 1984;56:109-19.
- Arnold JH, Thompson JE, Benjamin PK. [Respiratory deadspace measurements in neonates during extracorporeal membrane oxygenation](#). *Crit Care Med*. 1993;21:1895-900.
- Arnold JH, Bower LK, Thompson JE. [Respiratory deadspace measurements in neonates with congenital diaphragmatic hernia](#). *Crit Care Med*. 1995;23:371-5.

31. Burki NK. [The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism](#). Am Rev Respir Dis. 1986;133:679-85.
32. Moreira MM, Terzi RG, Vieira RW, Petrucci Junior O, Paschoal IA, Oliveira PP, et al. [Pre and post-pulmonary thromboendarterectomies capnographic variables](#). Rev Bras Cir Cardiovasc. 2007;22:509-12.
33. Moreira MM, Terzi RG, Paschoal IA, Martins LC, Oliveira EP, Falcão AL. [Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography](#). Arq Bras Cardiol. 2010;95:e97-e99.
34. Manthous CA, Goulding P. The effect of volume infusion on dead space in mechanically ventilated patients with severe asthma. Chest. 1997;112:843-6.
35. Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. [Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging](#). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2:381-91.
36. Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, McRae KM, Jawad AF, Scherer PW, et al. [Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope](#). Anesthesiology. 1995;82:64-73.
37. Dunnill MS. Postnatal growth of the lung. Thorax. 1962;17:329-33.
38. Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Patient Registry: Annual Data Report 2010. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2011.
39. 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;298:1277-81.
40. Estenne M, Van Muylem A, Knoop C, Antoine M. [Detection of obliterative bronchiolitis after lung transplantation by indexes of ventilation distribution](#). Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1047-51.
41. Almeida CC, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. [Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma](#). J Pediatr (Rio J). 2011;87:163-8.

Correspondência:

Maria Ângela G. de Oliveira Ribeiro
Centro de Investigação em Pediatria
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas
Rua Tessália Vieira de Camargo, 26
CEP 13083-887 - Campinas, SP
Tel.: (19) 3521.8983
Fax: (19) 3521.7193
E-mail: ribeiromago@gmail.com