

Artigo Original de Investigação

Efeito do Salbutamol na capacidade de difusão pulmonar

The effect of Salbutamol on pulmonary diffusing capacity

Ricardo Prista Monteiro¹, Ismael Nicolas Arranhado¹, João Picado¹, Liliana Raposo^{1,2*}, Nuno Raposo^{1,3}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa

² Hospital Pulido Valente - Centro Hospitalar Lisboa Norte

³ Hospital de Santa Cruz - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Introdução: Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento de patologias obstrutivas das vias aéreas. Estudos que demonstrem o efeito de uso de broncodilatador na capacidade de difusão alvéolo-capilar pelo Monóxido de Carbono (DLCO), têm sido de baixo número, e com resultados divergentes.

Objectivo: Avaliar se existe alteração da DLCO e difusão corrigida para o volume alveolar (DLCO/VA), após a administração de *Salbutamol*.

Metodologia: Amostra foi constituída por 89 indivíduos, recolhida entre Fevereiro e Abril de 2010, no Centro Hospitalar Lisboa Norte. Medições espirométricas e da DLCO foram obtidas antes (Medição A) e após a inalação do broncodilatador (Medição B). Avaliou-se a variação dos valores da DLCO e DLCO/VA, nas variáveis idade, género, patologia de base e gravidade da patologia obstrutiva. No tratamento dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* versão 17. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição da amostra, o *t*-test para avaliar a presença de alterações nas medições da DLCO e DLCO/VA antes e após a administração do broncodilatador e o teste ANOVA para avaliar a presença de alterações nas patologias de base.

Resultados: Os resultados sugerem que não há diferenças estatisticamente significativas no valor da DLCO ($p=0,057$) e DLCO/VA ($p=0,098$) após a administração do *Salbutamol*, excepto nos doentes com patologia obstrutiva grave na DLCO ($p=0,034$), e em doentes com Sarcoidose na DLCO/VA ($p=0,037$).

Conclusão: Os resultados deste estudo apontam para que a utilização do broncodilatador (*Salbutamol*) não provoque alterações significativas nos valores da DLCO ou DLCO/VA, mas foi possível observar que existe melhoria significativa nos doentes com obstrução grave (DLCO), e em doentes com Sarcoidose (DLCO/VA).

Background: In the last few years an increase in obstructive airway disease has been noticed. Studies showing the effect of bronchodilator in the alveolar-capillary diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO) have been rare, and with different conclusions.

Objective: To evaluate if there is a change in DLCO and in diffusing capacity corrected to alveolar volume (DLCO/VA) after administration of Salbutamol.

Methods: A sample of 89 subjects was studied, between February and April 2010, in Centro Hospitalar Lisboa Norte. Spirometric measurements and diffusing capacity were obtained before (measurement A) and after bronchodilator inhalation (Measurement B). We evaluated the variation of DLCO and DLCO/VA, related to age, gender, underlying pathology and severity of the obstructive disease. The data and analysis were made using the software Statal Package for Social Sciences version 17. Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality of the distribution of the sample, the t-test to assess the presence of significant changes between the measurements of DLCO and DLCO/VA before and after bronchodilator administration, and ANOVA to assess the presence of significant changes concerning the underlying disease.

Results: The results of this study suggest that there are no statistically significant differences in the value of DLCO ($p=0,057$) and DLCO/VA ($p=0,098$) after administration of salbutamol, except in patients with severe obstructive pathology in the DLCO ($p=0,034$) and in patients with Sarcoidosis in the DLCO/VA ($p=0,037$).

Conclusion: The results of this study show that the use of the bronchodilator (Salbutamol) does not cause significant changes in DLCO or DLCO/VA, and a remarkable improvement could be observed both in patients with severe obstruction (DLCO), and in patients with Sarcoidosis (DLCO/VA).

PALAVRAS-CHAVE: Broncodilatador; difusão; DLCO/VA; salbutamol.

KEY WORDS: Bronchodilator; diffusing capacity; DLCO; DLCO/VA; salbutamol.

* **Correspondência:** Liliana Raposo. Email: liliana.raposo@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

A patologia obstrutiva das vias aéreas tem vindo a aumentar nos últimos anos, nomeadamente pelo aumento da poluição ambiental e do tabagismo que determinam a grande incidência de casos de Asma, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e outras patologias como as bronquiectasias e o enfisema pulmonar (Eneli, Sadri, Camargo Jr., & Barr, 2005;

Young, Hopkins, Christmas, Black, Metcalf, Gamble, 2009).

Na avaliação funcional respiratória destes indivíduos, são aplicados diversos modelos de estudo, entre os quais se destacam a espirometria, o estudo da transferência alvéolo-capilar pelo Monóxido de Carbono (DLCO) e a broncodilatação (Briggs Jr., Covelli, Lapidus, Bhattycharya, Kesten, Cassino, 2005; Capuchinho-Junior, Dias, Carvalho, 2008; Plummer,

2008).

Os testes de função pulmonar foram desenvolvidos para medir as propriedades mecânicas dos pulmões e avaliar como o organismo realiza a sua função respiratória. O mais frequentemente utilizado é a espirometria, pois através da análise dos diversos parâmetros podemos determinar de forma simples, rápida e segura o padrão ventilatório do indivíduo, nomeadamente as alterações do tipo obstrutivo.

Através do estudo da DLCO, é avaliada a transferência dos gases respiratórios dos alvéolos até ao interior dos eritrócitos através da membrana alvéolo-capilar e reflecte a superfície disponível, o volume de sangue presente nos capilares pulmonares, e a espessura da membrana alvéolo-capilar (Pereira, Vieira, & Alves., 2002; Plummer, 2008). Segundo os mesmos autores, existem vários métodos de determinação da DLCO, sendo o de Apneia única ou *Single-breath* o mais utilizado. É também o método recomendado pelas *guidelines* internacionais.

A broncodilatação é utilizada em doentes com alterações ventilatórias obstrutivas, para o alívio dos sintomas provocados pelo broncospasmo e proceder à dilatação da via aérea (Ross-Flanigan, 2002). Existem diversos fármacos, de entre os quais se destaca o *Salbutamol*, simpaticomimético que actua selectivamente nos receptores Beta-2 adrenérgicos da musculatura lisa brônquica, levando à sua distensão, dilatação, e consequente abertura das vias aéreas para uma melhor respiração (Direcção-Geral da Saúde, 2007; Briggs Jr., 2005).

Embora a realização dos métodos anteriormente descritos, seja relativamente simples em indivíduos com estudos funcionais respiratórios normais, a presença de alterações ventilatórias do tipo obstrutivo, nomeadamente em situações agudas, pode dificultar a realização dos mesmos, nomeadamente da DLCO, pela dificuldade de manutenção do tempo de apneia. A utilização de um broncodilatador para alívio rápido dos sintomas e a posterior avaliação funcional respiratória sob efeito de terapêutica pode ser, por vezes, a única forma de avaliação destes indivíduos.

Neste contexto é importante saber quais as repercussões que a utilização de broncodilatadores tem na DLCO, uma vez que as mesmas já são conhecidas em termos espirométricos. Nesse sentido, fez-se uma pesquisa dos trabalhos publicados sobre esta temática. A escassez de literatura - apenas se encontraram quatro estudos (Lorriman, 1959, Baldi, et al, 2006, Santus, Centanni, Morelli, Di Marco, Verga, & Cazzola, 2007; Gonlugur, 2007) e os resultados contraditórios apresentados subsequentemente motivaram a elaboração deste trabalho.

METODOLOGIA

A amostra foi recolhida na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) – Hospital Pulido de Valente, entre Fevereiro e Abril de 2010, e foi constituída pelos doentes que cumpriram os seguintes critérios de inclusão/exclusão (Tabela 1).

A recolha dos dados foi feita após obtenção de autorização da instituição onde se efectuou o estudo. Os dados obtidos foram usados apenas para fins estatísticos, não pondo em risco a confidencialidade dos indivíduos envolvidos. Todos os doentes foram informados do objectivo do estudo e assinaram um consentimento informado de participação no mesmo. O equipamento utilizado na realização dos testes foi um pletismógrafo da marca *Sensormedics* VMax modelo V6200 *Autobox* (YorbaLinda, Califórnia), previamente calibrado e o agente broncodilatador foi o *Salbutamol* (400 µg) acoplado a uma ajuda inalatória.

A espirometria foi feita segundo as normas e procedimentos da ATS/ERS *TaskForce* 2005 (Miller, et al, 2005). Os testes iniciaram-se com respiração a Volume Corrente, durante pelo menos três ciclos respiratórios, inspiração máxima e forçada até Capacidade Pulmonar Total seguida de expiração forçada e máxima (com tempo expiratório maior que 6 segundos), novamente inspiração máxima até Capacidade Pulmonar Total, e de volta a Volume

Corrente. Foram realizadas pelo menos três manobras aceitáveis: Espiogramas livres de artefactos (ausência de tosse, *cut-off* da manobra expiratória, obstrução da peça bucal), início correcto (Volume de Extrapolação inferior a 5% da FVC ou 150 ml) e expiração satisfatória (Tempo expiratório maior ou igual a 6 segundos, presença de *plateau* no final expiração ou 1 segundo de débito nulo).

Após a presença de três manobras aceitáveis, verificou-se a reprodutibilidade do teste: os dois maiores valores de FEV₁ e FVC não podem variar entre si mais de 150 mL. Se se verificaram estes procedimentos o exame foi concluído. Caso não se tenham verificado, continuou-se o exame até que fossem atingidos os critérios, até um máximo de 8 tentativas. Se neste exame o indivíduo revelou um padrão obstrutivo - relação FEV₁/FVC medido/previsto <88% nos homens e <89% nas mulheres (Nathell, Nathell, Malmberg, Larsson, 2007) ou misto (relação FEV₁/FVC medido/previsto <88% previsto nos homens e <89% previsto nas mulheres e TLC <80%) passou-se ao estudo da DLCO.

Os procedimentos para realização do estudo da difusão decorreram conforme as normas da ATS/ERS TaskForce 2005 (MacIntyre et al, 2005).

De seguida, foi administrado o *Salbutamol* (400 µg) sendo realizadas quatro inalações. Após a administração do fármaco, fez-se uma pausa de 10 minutos (pico terapêutico para o *Salbutamol*), e foram realizadas novas avaliações: espirometria e DLCO, pela mesma ordem e seguindo os procedimentos anteriormente descritos.

Foram analisados os critérios de positividade do broncodilatador: o Volume Expiratório Máximo no 1.º segundo (FEV₁) ou a Capacidade Vital Forçada (FVC) têm de melhorar em relação ao basal ≥ 200 ml e $\geq 12\%$ (*American Thoracic Society*, 1991).

RESULTADOS

A amostra em estudo foi constituída por 89 indivíduos (n=89), dos quais 68 do género masculino (76,4%) e

21 do feminino (23,6%). A média de idades foi de 64,2 \pm 11,4 anos, sendo a mínima 25 e a máxima 81 anos. Relativamente às patologias de base dos doentes em estudo, 65 apresentavam Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (73,0%), 14 Asma (15,7%), 6 Neoplasia Pulmonar (6,7%) e 4 Sarcoidose (4,5%) - Tabela 2. Nesta tabela está também apresentada a frequência de patologia de base relacionada com o género.

Foi distribuída a gravidade de obstrução, avaliada através da percentagem do FEV₁, por 5 classes (Miller, et al 2005). Observou-se que 41,5% dos doentes eram ligeiros, 18,0% moderados, 13,5% moderadamente graves, 22,5% graves e 4,5% muito graves. Quanto à resposta ao broncodilatador, 66 doentes não apresentaram critérios de positividade (74,2%).

Na tabela 3 é possível observar que existem alterações significativas na DLCO quando administrado *Salbutamol* para uma gravidade entre 35% e 50%. Quando o FEV₁ se situa entre 35% e 70%, verifica-se um aumento da DLCO e da DLCO/VA, quando este é superior a 70% não se detecta melhoria dos parâmetros avaliados.

Na tabela 4 estão relacionadas as patologias de base com as alterações da DLCO e DLCO/VA antes e após a administração de *Salbutamol*. É possível constatar que existe uma alteração significativa entre a DLCO/VA_A e a DLCO/VA_B nos doentes com Sarcoidose (DLCO média = 72,000%, DLCO/VA média = 74,250%, $p < 0,050$). No entanto é de focar que na amostra só quatro doentes têm esta patologia. Nas restantes patologias, pode detectar-se uma melhoria da DLCO e DLCO/VA em todos os casos, embora de forma não significativa (Tabela 4).

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que não há diferenças estatisticamente significativas no valor da DLCO e DLCO/VA após a administração do *Salbutamol*, excepto nos doentes com patologia obstrutiva grave e em doentes com Sarcoidose. No entanto, foi possível observar ligeiras melhorias na

difusão após a administração do broncodilatador, apesar de não estatisticamente significativas, no que toca ao género, idade, doença de base e gravidade da obstrução dos doentes.

No intervalo de FEV₁ entre os 35% e 50% (alteração ventilatória obstrutiva grave) foi detectada melhoria significativa entre as duas medições da DLCO ($p=0,037$). Constituiu este grupo 22,5% dos doentes em estudo, pelo que sendo uma amostra de reduzida dimensão, os resultados não podem ser generalizados.

Igualmente na Sarcoidose foi detectada alteração estatisticamente significativa na DLCO/VA ($p=0,034$), no entanto é necessário ressaltar que também neste escalão a análise foi feita com apenas 4 doentes. Pensamos que, a dimensão da amostra condicionou a análise dos dados que originou a obtenção destes resultados.

Estes resultados são parcialmente concordantes com o estudo realizado por Gonlugur (2007). Embora nesse caso o broncodilatador administrado fosse o Tiotrópio, verificou-se que não existiram alterações significativas no valor da DLCO após a administração do fármaco.

Também o estudo produzido por Gerard Lorrimer (1959) que usou uma metodologia semelhante a esta, utilizando Isoprenalina como broncodilatador, obteve conclusões idênticas às deste estudo, apontando para que a utilização do broncodilatador não tem impacto significativo no estudo da difusão pulmonar.

Resultados diferentes apresentaram Baldi et al (2006) num estudo sobre os efeitos da broncodilatação na difusão do monóxido de carbono em doentes com DPOC. Concluíram que com o aumento das doses de *Salbutamol*, a DLCO aumentava progressivamente, tornando-se mais significativa com altas dosagens. A divergência de metodologias, nomeadamente no que respeita à dose de broncodilatador utilizada, associada às características da amostra (apenas foram seleccionados doentes com DPOC), podem ter influenciado os resultados encontrados.

Também uma pesquisa levada a cabo por Santus et al

(2007) mostrou resultados sobreponíveis aos anteriores. Verificaram que com os broncodilatadores utilizados (*Salmeterol* e *Formeterol*) ocorreram alterações significativas da DLCO. Porém as características e dimensão da amostra - 30 doentes fumadores ou ex-fumadores com DPOC e idade superior a 45 anos – associado ao uso de dois broncodilatadores, podem ter influenciado os resultados obtidos.

Estes resultados díspares podem dever-se às diferentes metodologias utilizadas nos estudos, nomeadamente características e dimensão das amostras. No nosso caso, a dimensão da amostra implicou que os doentes se escalonassem em cada patologia em número reduzido, tendo como resultado a impossibilidade de extrapolação de resultados para a população em geral. Assim, parece-nos importante a averiguação destes resultados posteriormente, mas com natureza e dimensão da amostra diferentes: indivíduos com a mesma patologia de base e a mesma gravidade da patologia obstrutiva.

REFERÊNCIAS

- American Thoracic Society (1991). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *American Review of Respiratory Disease*, 144(5), 1202-1218.
- Baldi, et al (2006). Effect of bronchodilatation on single breath pulmonary uptake of carbon monoxide in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, 1(4), 477-483.
- Briggs Jr., Covelli, Lapidus, Bhattacharya, Kesten, Cassino (2005). Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 18(6), 397-404.
- Capuchinho-Junior, Dias, Carvalho (2008). Efeitos do *salbutamol* e do *formoterol* sobre pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio em asmáticos, durante uma hora. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 14(3), 353-361.
- Direcção-Geral da Saúde (2007). Orientação técnica sobre diagnóstico e controlo da doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC). Circular Informativa, 9/DSPCS. Disponível: http://www.apdh.pt/NR/rdonlyres/0D0859C4-273F-4EA5-9C87-D07A0D481EA8/8749/dgs_c_info_DPOC.pdf

Eneli, Sadri, Camargo Jr., e Barr, (2005). Acetaminophen and the risk of asthma: The epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest*, 127(2), 604–612.

Gonlugur, (2007). The effect of tiotropium on the pulmonary diffusing capacity. *Methods & Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 29(8), 535-537.

Lorriman (1959). The effects of bronchodilators on pulmonary ventilation and diffusion in asthma and emphysema. *Thorax*, 14, 146-152.

MacIntyre et al (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 26(4), 720-735.

Miller, et al (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2), 319-338.

Nathell, Nathell, Malmberg, Larsson (2007). COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respiratory Research*, 8(89).

Pereira, Viegas, & Alves (2002). Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 28(Supl. 3), S122-S138.

Santus, Centanni, Morelli, Di Marco, Verga, & Cazzola (2007). Tiotropium is less likely to induce oxygen desaturation in stable COPD patients compare to long-acting β 2-agonists. *Respiratory Medicine*, 101(8), 1798-1803.

Plummer (2008). The carbon monoxide diffusing capacity: Clinical implications, coding and documentation. *Chest*, 134(3), 663-667.

Ross-Flanigan (2002). Bronchodilators [online]. Disponível em: <http://www.healthline.com/galecontent/bronchodilators>

The American Association for Respiratory Care (1996). AARC clinical practice guideline: Spirometry, 1996 update. *Respiratory Care*, 41(7), 629-636.

The American Association for Respiratory Care (1999). AARC clinical practice guideline: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity, 1999 update. *Respiratory Care*, 44(5), 539-546.

Young, Hopkins, Christmas, Black, Metcalf, Gamble (2009). COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *European Respiratory Journal*, 34(2), 380-386.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Indivíduos que apresentaram alterações ventilatórias obstrutivas.	Indivíduos que apresentaram alterações ventilatórias do tipo restritivo.
Indivíduos que apresentaram alterações ventilatórias do tipo misto.	Indivíduos que não compreendessem os procedimentos de realização do estudo funcional respiratório
Indicação para a realização de estudo da difusão pelo monóxido de carbono.	Recusa do doente em participar
Indivíduos que colaboraram nas manobras de realização do estudo funcional respiratório.	Todas as contra-indicações para a realização de espirometria e difusão: instabilidade hemodinâmica, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou embolia pulmonar recentes (< 3 meses), aneurismas arteriais, pneumotórax não tratado, hemoptises de etiologia não esclarecida, cirurgias torácicas, abdominais ou oculares recentes (< 3 meses) The American Association for Respiratory Care (1996); The American Association for Respiratory Care (1999).

Tabela 2. Patologia de base total (%) versus género (%).

Doenças	N	%	Género	
			Masculino (%)	Feminino (%)
Asma	14	15,7	71	29
DPOC	65	73,0	80	20
Neoplasia pulmonar	6	6,7	50	50
Sarcoidose	4	4,5	75	25

Tabela 3. Média, desvio padrão, *t* e Sig. (bi-caudal) da difusão e difusão corrigida para o volume alveolar, antes e depois da medicação com o broncodilatador relacionado com a gravidade da obstrução.

			Média	<i>t</i>	Sig. (Bi-caudal)
<= 34%	Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-1,000	-0,926	0,423
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-0,750	-0,600	0,591
Entre [35 e 50[Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-3,750	-2,289	0,034
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-1,200	-1,033	0,315
Entre [50 e 60[Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-0,833	-0,551	0,592
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-0,417	-0,467	0,649
Entre [60 e 70[Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-5,438	-1,875	0,080
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-1,467	-0,881	0,393
Entre [70 e 100[Par 1	DLCO _A - DLCO _B	1,000	0,920	0,365
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	0,059	0,098	0,922

DLCO_A - Difusão pelo monóxido de carbono (Momento A)
 DLCO_B - Difusão pelo monóxido de carbono (Momento B)
 DLCO/VA_A - Difusão pelo monóxido de carbono corrigida para o volume alveolar (Momento A)
 DLCO/VA_B - Difusão pelo monóxido de carbono corrigida para o volume alveolar (Momento B)

Tabela 4. Média, desvio padrão, *t* e Sig. (bi-caudal) da DLCO e DLCO/VA, antes e depois da medicação com o broncodilatador relacionado com a doença de base.

			Média	Desvio Padrão	<i>t</i>	Sig. (Bi-caudal)
Asma	Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-1,571	9,811	-0,599	0,559
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-0,615	4,753	-0,467	0,649
DPOC	Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-1,492	7,335	-1,615	0,111
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-0,313	4,070	-0,614	0,541
Neoplasia	Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-1,667	11,431	-0,357	0,736
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-2,667	7,737	-0,844	0,437
Sarcoidose	Par 1	DLCO _A - DLCO _B	-2,500	3,109	-1,608	0,206
	Par 2	DLCO/VA _A - DLCO/VA _B	-2,250	1,258	-3,576	0,037

DLCO_A - Difusão pelo monóxido de carbono (Momento A)
 DLCO_B - Difusão pelo monóxido de carbono (Momento B)
 DLCO/VA_A - Difusão pelo monóxido de carbono corrigida para o volume alveolar (Momento A)
 DLCO/VA_B - Difusão pelo monóxido de carbono corrigida para o volume alveolar (Momento B)