

Artigo de Revisão de Literatura

Importância da determinação da capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono em indivíduos com asma brônquica

The importance of carbon monoxide diffusion capacity assessment in patients with bronchial asthma

Marta Carvalho^{1*}, João Pinto¹, Raquel Barros^{1,2}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, marta.carvalho@cardiocvp.net, joao.pinto@cardiocvp.net

² Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital Pulido Valente, Serviço de Pneumologia, Unidade de Fisiopatologia Respiratória, 1769-001, Lisboa, raquel.barros@cardiocvp.net

A asma brônquica é definida como uma doença inflamatória crónica e heterogénea das vias aéreas, caracterizada por história de sintomas respiratórios e por limitação variável do débito aéreo. Na asma brônquica podem ocorrer distúrbios nas trocas gasosas promovidos pela presença de obstrução das vias aéreas, pelo que os resultados presentes na literatura relativos à capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono (DLco) são diversificados.

O objetivo do presente artigo de revisão é caracterizar, através da análise da literatura, a importância da DLco em asmáticos, de acordo com a presença de diferentes graus de gravidade de obstrução das vias aéreas e presença ou ausência de hiperinsuflação pulmonar.

Estudos demonstraram que indivíduos asmáticos apresentam DLco e DLco/VA (corrigida para o volume alveolar) superiores aos verificados em indivíduos sem patologia respiratória, sendo os motivos apontados para tal a presença de um maior volume sanguíneo capilar pulmonar e uma maior capacidade de difusão da membrana em indivíduos com asma brônquica. As investigações em indivíduos asmáticos revelaram que a DLco se encontra mais diminuída na presença de obstrução das vias aéreas, quanto maior for o grau de gravidade dessa obstrução e ainda na presença de critérios de hiperinsuflação pulmonar.

A análise das trocas gasosas na asma brônquica deve ser interpretada com cautela pois existem inúmeros fatores que contribuem para a sua alteração. Salienta-se ainda a importância da realização nestes indivíduos de provas de

função respiratória que incluam técnicas que permitam caracterizar os volumes pulmonares e as trocas gasosas.

Bronchial asthma is defined as a chronic and heterogeneous inflammatory disease of the airways, characterized by history of respiratory symptoms and by variable airflow limitation. In bronchial asthma gas exchanges disorders can occur promoted by the presence of airflow obstruction. Therefore, the results found in literature on carbon monoxide diffusion capacity (DLco) are diverse.

The aim of this review is to characterize the importance of DLco in bronchial asthma, according to the presence of airway obstruction, the degree of severity of airway obstruction and the presence or absence of lung hyperinflation.

Studies have shown that patients with bronchial asthma have DLco and DLco/VA (corrected for alveolar volume) values higher than those found in patients without respiratory disease, which seems to be due to an increased pulmonary capillary blood volume and an increased membrane diffusion capacity in patients with bronchial asthma. Investigations revealed that in patients with bronchial asthma the higher the degree of severity of airway obstruction, the more decreased DLCO appears, as also occurs in the presence of lung hyperinflation criteria.

The analysis of gas exchange in bronchial asthma should be interpreted with caution because there are many factors that contribute to its alteration. One should also point out the importance of performing lung function tests in these patients, namely techniques that enable the characterization of lung volumes and gas exchanges.

PALAVRAS-CHAVE: Asma brônquica; trocas gasosas; DLco; DLco/VA.

KEY WORDS: Bronchial asthma; gas exchanges; DLco; DLco/VA.

Submetido em 13 janeiro 2015; Aceite em 25 fevereiro 2015; Publicado em 31 março 2015.

* **Correspondência:** Marta Carvalho.

Morada: 1350-125 Lisboa, Portugal, Av. Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** marta.carvalho@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

O *Global Strategy for Asthma Management and Prevention Report 2014* (The Global Initiative for Asthma - GINA) define a asma brônquica como uma doença inflamatória crónica e heterogénea das vias aéreas, caracterizada por dois fatores: a) história de sintomas respiratórios que podem variar no tempo e na intensidade e b) limitação variável do débito aéreo¹. Durante os episódios de agudização desta patologia ocorre uma diminuição do calibre do lúmen da via aérea devido à contração do músculo liso, edema da mucosa e acumulação de muco, que promovem a presença de obstrução das vias aéreas,

sendo esta usualmente reversível².

O diagnóstico de asma brônquica deve ser considerado em qualquer doente com episódios recorrentes de pieira, dispneia, tosse e aperto torácico, presentes particularmente no período noturno ou no início do período diurno. Estes sintomas estão geralmente associados a uma obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas, a qual é reversível, espontaneamente ou através de tratamento³. Segundo o GINA em 2014¹, a realização de provas de função respiratória é fundamental para o diagnóstico desta patologia, uma vez que a limitação do débito aéreo é monitorizada através da

espirometria, técnica que possibilita a confirmação da presença de obstrução das vias aéreas, a caracterização do seu grau de gravidade e resposta ao broncodilatador¹.

Na asma brônquica, para além da espirometria, existem outros exames de função respiratória que permitem ter acesso a parâmetros adicionais que fornecem informações relativas aos volumes pulmonares não mobilizáveis (pletismografia corporal total), trocas gasosas (capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono - DLco - e gasimetria arterial) e hiperreatividade brônquica (provas de provocação inalatória). A presente revisão de literatura irá maioritariamente focar-se na importância da avaliação da DLco na asma brônquica, contudo, também abordará parâmetros obtidos por outras técnicas (espirometria e pletismografia corporal total) que permitam caracterizar a obstrução das vias aéreas e a presença ou ausência de hiperinsuflação pulmonar.

A DLco é uma técnica de estudo da função respiratória clinicamente útil que fornece uma medida quantitativa da transferência de gás nos pulmões^{4,5}. Na asma brônquica podem ocorrer distúrbios nas trocas gasosas, sendo estes promovidos pela presença de obstrução das vias aéreas periféricas⁶, pelo que os resultados presentes na literatura relativos à DLco são diversificados, uma vez que se reporta que este parâmetro pode estar normal, aumentado ou diminuído⁴. A presença de uma DLco diminuída em asmáticos pode refletir a presença de enfisema, enquanto a existência de valores aumentados desta variável pode refletir uma perfusão elevada dos lobos superiores do pulmão (secundária à vasoconstrição em áreas mal ventiladas causada pela presença de obstrução das vias aéreas), um volume sanguíneo capilar aumentado (secundário a pressões pleurais mais negativas ou artefacto) ou uma maior difusão em áreas melhor ventiladas (áreas que desinsuflam mais rapidamente, o que leva a uma maior representatividade na amostra de gás alveolar recolhida)⁴.

A presente revisão de literatura pretende identificar em que situações se verificam as diversidades na

DLco e DLco/VA e quais as causas subjacentes às mesmas. Desta forma, estabeleceu-se como objetivo caracterizar a importância da DLco em indivíduos asmáticos, de acordo com a presença de diferentes graus de gravidade de obstrução das vias aéreas e presença ou ausência de hiperinsuflação pulmonar.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa na Pubmed utilizando-se as palavras-chave (individuais ou conjugadas com recurso aos operadores booleanos AND, OR e NOT): asma brônquica, trocas gasosas, DLco e DLco/VA (capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono corrigida para o volume alveolar) e seus equivalentes em inglês e espanhol. Foram considerados artigos originais de investigação, artigos de revisão de literatura e ainda documentos em outro formato que contivessem informações pertinentes para a temática. Apenas foram considerados nesta revisão de literatura estudos realizados em humanos. Não foi estabelecido nenhum limite temporal em termos de datas de publicação para a inclusão dos artigos, optando-se por utilizar todos os artigos disponíveis de forma livre na Internet e que contivessem um conteúdo considerado relevante, tendo sido o artigo mais antigo incluído publicado em 1970 e os mais recentes em 2014.

Foram analisados 49 artigos, dos quais foram excluídos 31 por não estarem diretamente relacionados com o tema, por se encontrarem repetidos ou por não discriminarem a metodologia utilizada.

DLCO E ASMA BRÔNQUICA

A DLco representa um índice da potencial área total de superfície disponível para as trocas gasosas⁷. Um dos métodos mais frequentemente usado para avaliar as propriedades das trocas gasosas pulmonares é o método de *single breath*⁸, sendo este o método utilizado nas diversas investigações que serão posteriormente apresentadas, para a determinação

da DLco e DLCO/VA.

Na asma brônquica, sobretudo na asma brônquica grave, são expectáveis distúrbios nas trocas gasosas promovidos pela presença de obstrução das vias aéreas periféricas, que resulta da combinação de vários fatores, tais como: a) broncoconstrição (desenvolvimento de extensas áreas alveolares em que a ventilação é reduzida mas a perfusão é mantida)⁶; b) espessamento das paredes das vias aéreas devido a alterações inflamatórias; e c) presença de secreções luminais nas vias aéreas. A presença de obstrução das vias aéreas é responsável pela diminuição da ventilação, o que acarreta, em algumas zonas do pulmão, uma diminuição da relação Ventilação/Perfusão (V/Q)^{7,9,10}. Os resultados atuais suportam o conceito de que a distribuição heterogênea e irregular da ventilação na asma brônquica é uma manifestação de um comportamento complexo do sistema respiratório, em vez de um comportamento independente das vias aéreas¹¹. Outro dos fatores que pode condicionar as trocas gasosas na asma brônquica é a presença de hiperinsuflação pulmonar resultante da obstrução das vias aéreas. O seu surgimento estimula a sensação de dispneia, compromete as trocas gasosas através do aumento do espaço morto, promove o aumento do trabalho respiratório e, em casos extremos, leva a comprometimento hemodinâmico¹².

Saydain e colegas apontam como possíveis justificações para a presença de uma DLco e DLCO/VA elevadas em asmáticos, a sobrestimação destes parâmetros devido à obstrução das vias aéreas, o aumento da perfusão nos ápex do pulmão resultante do aumento da pressão arterial pulmonar ou de pressões pleurais mais negativas secundárias ao estreitamento da via aérea¹³.

Stewart¹⁴ realizou um estudo que incluiu uma amostra de indivíduos asmáticos nunca fumadores com obstrução ligeira das vias aéreas (n=10) e um grupo de controlo de indivíduos nunca fumadores, sem história de alergia, doença respiratória, tosse ou alterações ventilatórias (n=10). Os resultados revelaram a não existência de diferenças com significado estatístico (p>0,05) para a DLco entre

indivíduos asmáticos (26,6±4,6 ml/min/mmHg) e indivíduos não asmáticos (30,1±6,8 ml/min/mmHg) contudo a análise do parâmetro DLco/VA demonstrou que o grupo dos asmáticos (6,3±1,1 ml/min/mmHg/L) apresentou para esta variável níveis estatisticamente superiores (p<0,05) comparativamente ao grupo de controlo (5,5±0,4 ml/min/mmHg/L). O autor aponta o volume sanguíneo capilar pulmonar (Vc) superior (p>0,05) obtido no grupo dos asmáticos (79,9±19,2 ml) comparativamente ao grupo de controlo (67,6±13,7 ml) como uma possível causa para a presença de uma DLco/VA superior nos asmáticos.

O estudo de Zamarrón et al.¹⁵ embora tenha incluído uma amostra com características semelhantes e tenha sido metodologicamente idêntico ao de Stewart,¹⁴ obteve resultados distintos uma vez que o grupo com asma brônquica apresentou uma DLco, um Vc e uma capacidade de difusão da membrana - Dm- (31,2±7,6 ml/min/Hg; 206,0±118,0 ml, 34,0±9,9 ml/min/Hg, respetivamente) estatisticamente superior (p<0,05) ao verificado no grupo de controlo (24,1±4,3 ml/min/Hg; 104,1±121,3 ml, 27,8±7,1 ml/min/Hg, respetivamente). Para a DLco/VA não foram encontradas diferenças com significado estatístico (p>0,05), entre os grupos, contudo o grupo dos asmáticos apresentou uma média superior deste parâmetro. Os autores apontam o Vc e o Dm superiores no grupo dos asmáticos como possível justificação para a presença de uma DLco e uma DLco/VA superiores nos asmáticos¹⁵. Existem diferenças neste parâmetro entre os dois estudos, pois embora entre eles a tendência da DLco e da DLco/VA seja semelhante, a análise estatística comparativa entre os grupos de asmáticos e o grupo de controlo são diferentes. Contudo há que salientar o número reduzido de estudos apresentados. Detetaram-se, no estudo de Stewart,¹⁴ diferenças na DLco e, no estudo de Zamarrón e colegas,¹⁵ as diferenças foram detetadas no parâmetro DLco/VA.

Segundo Keens et al., a presença de obstrução das vias aéreas, nomeadamente o seu grau de gravidade, e a presença de critérios de hiperinsuflação pulmonar condicionam as trocas gasosas na asma brônquica¹⁶. Tal foi verificado por vários estudos realizados em asmáticos, tendo sido os resultados destes

concordantes entre si¹⁶.

Um estudo retrospectivo levado a cabo por Khan et al. incluiu 65 indivíduos nunca fumadores e ex-fumadores (> 30 anos de cessação) com asma brônquica persistente moderada a grave, sem outras doenças pulmonares ou história de exposição passiva ao fumo do tabaco. A amostra foi dividida em dois grupos, um deles com DLco $\geq 80\%$ e o outro com DLco $< 80\%$. Constatou-se que os indivíduos com DLco $\geq 80\%$ apresentavam um grau de gravidade de obstrução das vias aéreas inferior (FEV_1 $66,11 \pm 17,32\%$) ao verificado no grupo com DLco $< 80\%$ (FEV_1 $59,76 \pm 17,49\%$), com $p > 0,05$. Apesar dos autores não mencionarem qual a percentagem de indivíduos incluídos na amostra que apresentavam critérios de hiperinsuflação pulmonar, através da análise do parâmetro capacidade residual funcional (FRC) constatou-se que o grupo com a DLco $\geq 80\%$ apresentou uma média inferior ($118,04 \pm 38,11\%$) desta variável comparativamente ao grupo com DLco $< 80\%$ ($124,61 \pm 43,19\%$), com $p > 0,05$. Apesar das diferenças não apresentarem significado estatístico parecem indicar que em indivíduos com asma brônquica persistente moderada que apresentam valores inferiores de DLco, apresentam também graus de gravidade superiores de obstrução das vias aéreas e uma maior tendência para a presença de hiperinsuflação pulmonar. De acordo com Khan e colegas, indivíduos com asma brônquica de longa duração mostraram valores reduzidos de DLco devido ao comprometimento vascular, alveolar e capilar associado ao *remodeling* das vias aéreas¹⁷.

O estudo de Kharevich et al.¹⁸ incluiu uma amostra de 31 indivíduos com asma brônquica grave e 23 indivíduos com asma brônquica não grave. Indivíduos com asma brônquica grave apresentaram um menor valor de FEV_1 , ou seja, um maior grau de gravidade da obstrução das vias aéreas e um maior grau de hiperinsuflação pulmonar do que o grupo com asma brônquica não grave, uma vez que apresentaram uma média estatisticamente superior ($p = 0,001$) de volume residual - RV - ($192,6\%$ vs $163,8\%$). A análise da DLco revelou que o grupo da asma brônquica grave apresentou uma média estatisticamente inferior ($p = 0,008$) desta variável ($73,1\%$)

comparativamente ao grupo da asma brônquica não grave ($85,1\%$). Os autores sugerem que a presença de obstrução persistente, *air trapping* e diminuição da capacidade de difusão são características importantes da função pulmonar em indivíduos com asma brônquica grave o que aponta para que estes tenham um *remodeling* das vias aéreas considerável e alterações estruturais do parênquima pulmonar.

O estudo de Palmer e Diamant¹⁹ incluiu 72 indivíduos asmáticos que foram divididos em três grupos de acordo com o grau de gravidade da obstrução das vias aéreas (grupo 1 – $55\% \leq FEV_1 < 69\%$, grupo 2 – $40\% \leq FEV_1 \leq 54\%$ e grupo 3 – $FEV_1 < 40\%$). Os indivíduos do grupo 1 foram os que apresentaram valores inferiores de RV e RV/TLC ($161,9\%$ e $145,0\%$), seguido do grupo 2 ($192,3\%$ e $163,5\%$) e, por último, o grupo 3 ($235,9\%$ e $194,3\%$), o que indica que quanto maior o grau de gravidade da obstrução das vias aéreas maior a presença de hiperinsuflação pulmonar. Quanto à DLco, foi o grupo 1 que revelou a maior média para este parâmetro ($86,3\%$), seguida do grupo 2 ($75,4\%$) e do grupo 3 ($63,1\%$). Estes resultados permitiram aos autores do estudo concluir que quanto maior o grau de gravidade de obstrução das vias aéreas em indivíduos asmáticos, maior a hiperinsuflação e menor a DLco.

Embora com metodologias distintas e realizados com intervalos temporais significativos, as investigações de Khan et al.¹⁷, Kharevich et al.¹⁸ e Palmer e Diamant¹⁹ apontam para que, em indivíduos com diagnóstico de asma brônquica, a presença de uma DLco inferior ocorre concomitantemente com a presença de um maior grau de gravidade de obstrução das vias aéreas e com uma maior tendência para a presença de hiperinsuflação pulmonar (volumes pulmonares não mobilizáveis superiores).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que os indivíduos asmáticos apresentam níveis de DLco e DLco/VA superiores a indivíduos sem doença respiratória, tendo sido apontados como fatores responsáveis, um volume sanguíneo capilar pulmonar e uma capacidade de difusão da

membrana, superiores em asmáticos.

A análise das trocas gasosas na asma brônquica deve ser interpretada com cautela pois existem inúmeros fatores que contribuem para o seu comprometimento, nomeadamente a presença de obstrução das vias aéreas, o grau de gravidade da obstrução das vias aéreas e a presença de hiperinsuflação pulmonar, aspetos estes que podem levar à diminuição da DLco.

Com o presente artigo de revisão foi ainda possível salientar a importância das provas de função respiratória no contexto de asma brônquica, sobretudo no que respeita à necessidade de efetuar, para além da espirometria, a determinação dos volumes pulmonares não mobilizáveis e a determinação da DLco e DLco/VA. Estas técnicas permitem caracterizar, de forma mais completa, estes doentes relativamente à função respiratória e ainda perceber se existe ou não comprometimento das trocas gasosas.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years)[online]. c2014 [citado 2015 01 13]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/documents/1/Pocket-Guide-for-Asthma-Management-and-Prevention>
2. Mishima. Physiological differences and similarities in asthma and COPD--based on respiratory function testing. Allergology International [online]. 2009 [citado 2015 01 13]; 58: 333–40. Disponível em: <http://ai.jsaweb.jp/pdf/058030333.pdf>
3. Comissão de Coordenação do Programa da Asma. Programa Nacional de Controlo da Asma [online]. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2000 [citado 2015 01 13]. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/CDE7AB7B-2405-413E-B2BD-78F0AFBABA32/0/Programanacionalcontroloasma.pdf>
4. Pereira, Viegas, Alves. Capacidade de difusão do monóxido de Carbono. J Pneumol [online]. 2002 [citado 2015 01 13]; 28: S122–S138. Disponível em: <http://www.portalneonatal.com.br/outras-especialidades/arquivos/DifusaodoCO2.pdf>
5. Hegewald. Diffusing capacity. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2009; 37: 159–66.
6. Papiris, Kotanidou, Malagari, Roussos. Clinical review: Severe asthma. Critical Care [online]. 2002 [citado 2015 01 13]; 6: 30–44. Disponível em: <http://ccforum.com/content/pdf/cc1451.pdf>
7. Barnes, Drazen, Rennard, Thomson. Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management [online]. San Diego: Academic Press; 2009 [citado 2015 01 13]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123740014#ancp1>
8. Collard, Njinou, Nejadnik, Keyeux, Frans. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. Chest [online]. 1994 [citado 2015 01 13]; 105: 1426–9. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=2084245&PDFSource=13>
9. Wagner, Hedenstierna, Rodriguez-Roisin. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. Eur Respir J [online]. 1996 [citado 2015 01 13]; 9: 1278–82. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/9/6/1278.full.pdf+html>
10. Rodriguez-Roisin. Acute severe asthma: Pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. Eur Respir J [online]. 1997 [citado 2015 01 13]; 10: 1359–71. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/10/6/1359.full.pdf+html>
11. Tgavalekos, Musch, Harris, et al. Relationship between airway narrowing, patchy ventilation and lung mechanics in asthmatics. Eur Respir J [online]. 2007 [citado 2015 01 13]; 29: 1174–81. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/29/6/1174.full.pdf+html>
12. Medoff. Invasive and noninvasive ventilation in patients with asthma. Respiratory Care [online]. 2008 [citado 2015 01 13]; 53: 740–50. Disponível em: <http://rc.rcjournal.com/content/53/6/740.full.pdf+html>
13. Saydain, Beck, Decker, Cowl, Scanlon. Clinical significance of elevated diffusing capacity. Chest [online]. 2004 [citado 2015 01 13]; 125: 446–52. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=2110367&PDFSource=13>
14. Stewart. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. Chest [online]. 1988 [citado 2015 01 13]; 94: 332–6. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=2068234&PDFSource=13>
15. Zamarrón, Del Campo, Paredes, Suárez. Estudio de la difusión pulmonar de monóxido de carbono en dos situaciones clínicas: Asma bronquial y diabetes mellitus. An Med Interna (Madrid) [online]. 2001 [citado 2015 01 13]; 18: 15–22. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n5/original2.pdf>
16. Keens, Mansell, Krastins, et al. Evaluation of the single-breath diffusing capacity in asthma and cystic fibrosis. Chest [online].

1979 [citado 2015 01 13]; 76: 41–4. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=2039281&PDFSource=13>

17. Khan, Miller, Bachan, et al. Clinical status and pulmonary function in patients with long standing (more than 30 years) asthma. *Int J Med Med Sci* [online]. 2012 [citado 2015 01 13]; 4: 200-3. Disponível em: http://www.academicjournals.org/article/article1379060008_Khan%20et%20al.pdf

18. Kharevich, Lapteva, Lapteva, Tomashevsky, Koroleva. Air-trapping and decreased diffusion capacity in patients with severe asthma. Apresentado em: *Actas do Annual Congress 2012 of the European Respiratory Society*; 2012 Set 01-05; Viena. ERJ. 2012; 40: P505.

19. Palmer, Diamant. A comparison of pulmonary function in bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis. *Thorax* [online]. 1970 [citado 2015 01 13]; 25: 101–4. Disponível em: <http://thorax.bmj.com/content/25/1/101.full.pdf+html>