



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA
CLÍNICA E EXPERIMENTAL

**EFEITO DA CARGA TABÁGICA SOBRE AS
PROPRIEDADES RESISTIVAS E REATIVAS DO
SISTEMA RESPIRATÓRIO**

Álvaro Camilo Dias Faria

Dissertação de Mestrado

Rio de Janeiro

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA
CLÍNICA E EXPERIMENTAL

Álvaro Camilo Dias Faria

**EFEITO DA CARGA TABÁGICA SOBRE AS
PROPRIEDADES RESISTIVAS E REATIVAS DO SISTEMA
RESPIRATÓRIO**

"Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, como uma das exigências para a obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Clínica e Experimental, sob a Orientação do Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo e do Prof. Dr. José Manoel Jansen".

Rio de Janeiro

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Faria, Álvaro Camilo Dias Faria

Efeito da carga tabágica sobre as propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório / Álvaro Camilo Dias Faria – 2007.

Orientadores: Pedro Lopes de Melo e José Manoel Jansen.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Biologia, CLINEX

1. Tabagismo. 2. Carga tabágica. 3. Técnica de Oscilações Forçadas. 4. Mecânica Respiratória. I. Melo, Pedro Lopes de. II. Jansen, José Manoel. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. IV. Título.



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA
CLÍNICA E EXPERIMENTAL

**Efeito da carga tabágica sobre as propriedades resistivas
e reativas do sistema respiratório**

Álvaro Camilo Dias Faria

Orientadores: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo

Prof. Dr. José Manoel Jansen

Aprovada em _____ pela banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Denise Duprat Neves: _____

Prof^a. Dr^a. Yael de Abreu Villaça: _____

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes: _____

“Sua liberdade de fumar termina onde começam meus pulmões.”

(Isaac Asimov)

Dedico este trabalho a toda a minha família,
especialmente meus pais e irmãos, pois sem eles, essa
vitória não teria a menor importância.

Dedico também a minha esposa Bianca, razão de toda
a minha luta.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, por permitir mais esse passo importante de minha vida,

Aos **meus pais Maria Virgínia e Luciano**, pelo amor e incentivo demonstrado e por serem sem dúvida alguma os melhores professores que já tive na minha vida, e a **meus irmãos Luciano, Luciano Júnior, Bruna e Louise**, pelo carinho e paciência,

A **Bianca dos Santos Rosa**, pelo apoio, amor, companheirismo e dedicação,

A meus **parentes e amigos** que souberam entender a minha ausência em alguns momentos,

Aos amigos **Eliana, Renato e Mary**, pelo amor demonstrado,

Ao **Professor, amigo e orientador Pedro Lopes de Melo**, por todas as oportunidades e ensinamentos passados ao longo dessa caminhada e que com certeza foi de fundamental importância em minha formação profissional e acadêmica,

Ao **Orientador, Prof. Dr. José Manoel Jansen**, pelo seu conhecimento nunca negado,

A todos os **amigos dos laboratórios LIB e LPM**, que tiveram participação importantíssima nessa conquista, em especial a **Juliana Veiga, Ana Di Mango, Jayme Alves, Josiel Gonçalves, Ingrid Miranda, Geórgia Alencar, Carlos Eduardo, Flávio Bellotti, Maria das Graças, Analu, Maria Sofia e Edileuza Ramos** pela amizade e conselhos,

À **Profª Eliete Bouskela**, pelas oportunidades proporcionadas,

Aos amigos **Agnaldo Lopes** e **Edinete do Rosário**, também importantes nessa caminhada,

À **Dra. Alessandra Costa** pelo encaminhamento dos pacientes, pois sem eles esse estudo não seria possível,

A todos os **voluntários do presente estudo** pela paciência e disponibilidade de ajudar a ciência,

A todos os **Professores do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental**,

À **Secretária do Programa de Pós-graduação, Amélia Gomes**, por sua paciência e dedicação em seu trabalho com os alunos,

À **Banca Examinadora** do presente trabalho,

Ao **CNPq** e à **FAPERJ** pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
I – Introdução	1
I.1 – Aspectos sociais e econômicos do tabagismo.....	1
I.2 – O conhecimento atual sobre as alterações de mecânica associadas ao tabagismo e à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).....	3
I.3 – A contribuição da Técnica de Oscilações Forçadas.....	5
II – Objetivos	7
II.1 - Objetivo geral.....	7
II.2 – Objetivos específicos.....	7
III – Revisão Teórica	8
III.1 – A Técnica de Oscilações Forçadas.....	8
III.1.1 – Aspectos teóricos.....	8
III.2 – O tabagismo.....	12
III.2.1 – Alterações funcionais mecânicas.....	13
III.2.1.1 – Fluxo e volumes pulmonares.....	14
III.2.1.2 – Propriedades resistivas.....	17
III.2.1.3 – Propriedades reativas.....	19
III.2.2 – Relação dose resposta entre a função pulmonar e a carga tabágica.....	21
IV – Pacientes e Métodos	25
IV.1 – Características básicas da pesquisa.....	25
IV.2 – Indivíduos estudados.....	25

IV.2.1 – Grupo controle.....	25
IV.2.2 – Indivíduos tabagistas.....	26
IV.3 – Instrumentação utilizada nos ensaios.....	27
IV.3.1 – Exame de espirometria.....	27
IV.3.2 – Exame de oscilações forçadas.....	28
IV.4 – Tamanho da amostra, processamento, apresentação dos dados e análise estatística.....	29
V – Resultados e Discussão.....	31
V.1 – Resultados antropométricos.....	31
V.2 – Alterações dos parâmetros espirométricos com a carga tabágica.....	32
V.3 – Alterações da impedância respiratória com a carga tabágica.....	37
V.3.1 – Curvas de impedância do sistema respiratório.....	37
V.3.2 – Propriedades resistivas do sistema respiratório.....	40
V.3.2.1 – Resistência extrapolada ao intercepto (R_0).....	40
V.3.2.2 – Resistência média (R_m).....	43
V.3.2.3 – Inclinação do componente resistivo da impedância (S).....	44
V.3.2.4 – Correlações das propriedades resistivas com a carga tabágica.....	45
V.3.3 – Propriedades reativas do sistema respiratório.....	47
V.3.3.1 – Reatância média (X_m).....	47
V.3.3.2 – Complacência dinâmica do sistema respiratório ($C_{din,sr}$).....	48
V.3.3.3 – Freqüência de ressonância.....	50
V.3.3.4 – Correlações das propriedades reativas com a carga tabágica.....	52
VI – Conclusões.....	54
VII – Referências bibliográficas.....	55
ANEXO I.....	65
ANEXO II.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

cmH₂O – Centímetros de água

C_{din,sr} – Complacência dinâmica do sistema respiratório

CO₂ – Gás carbônico

CPT – Capacidade pulmonar total

CPT (%) – Capacidade pulmonar total (percentual do teórico)

CRF – Capacidade residual funcional

CRF (%) – Capacidade residual funcional (percentual do teórico)

CV – Capacidade vital

CV (%) – Capacidade vital (percentual do teórico)

CVF – Capacidade vital forçada

CVF (%) – Capacidade vital forçada (percentual do teórico)

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

FOT – Técnica de oscilações forçadas (do inglês Forced Oscillation Technique)

FEF_{25-75%} – Fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da CVF

FEF_{25-75%} (%) – Fluxo expiratório percentual médio entre 25% e 75% da CVF
(percentual do teórico)

FEF_{75%} – Fluxo expiratório forçado em 75% da CVF

FEF/CVF – Razão entre o fluxo expiratório forçado e a capacidade vital forçada

f – Frequência

f_r – Frequência de ressonância

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HUPE – Hospital Universitário Pedro Ernesto

INCA – Instituto Nacional do Câncer

K-W – Kruskal-Wallis

LIB – Laboratório de Instrumentação Biomédica

n – Tamanho da amostra

ns – Não significativo

OMS – Organização Mundial de Saúde

P – Pressão

p – Nível de significância

PNT – Pneumotacógrafo

TP – Transdutor de Pressão

Q – Fluxo

r – Coeficiente de correlação

r^2 – Coeficiente de determinação

R_{va} – Resistência das vias aéreas

R_m – Resistência média

RR – Risco relativo

R_{sr} – Resistência do sistema respiratório

R_0 – Resistência no intercepto

R_6 – Resistência em 6 Hz

$rVEF_1$ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo residual

$rFEF_{máx 25\%}$ – Fluxo expiratório máximo residual em 25% da CVF

$rFEF_{máx50\%}$ – Fluxo expiratório máximo residual em 50% da CVF

S – Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório

SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SG_{va} – Condutância específica das vias aéreas

UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

VC – Volume corrente

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁ (%) – Volume expiratório forçado no primeiro segundo (percentual do teórico)

VEF₁/CVF – Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (Índice de /tiffeneau)

FEFmáx 25% - Fluxo expiratório máximo em 25% da CVF

FEFmáx50% – Fluxo expiratório máximo em 50% da CVF

VR – Volume residual

VR (%) – Volume residual percentual

VRE – Volume de reserva expiratório

VRI – Volume de reserva inspiratório

X_m – Reatância média

X_{sr} – Reatância do sistema respiratório

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema simplificado da Técnica de Oscilações Forçadas.....	9
Figura 2 - Representação gráfica da componente real do sistema respiratório, de onde os parâmetros resistivos foram provenientes.....	10
Figura 3 - Representação gráfica da componente imaginária do sistema respiratório, de onde os parâmetros reativos foram provenientes.....	11
Figura 4 – Ilustração da realização do exame de Oscilações Forçadas.....	28
Figura 5 – Valores de resistência do grupo controle em comparação aos grupos de tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	37
Figura 6 – Valores de reatância do grupo controle em comparação aos grupos de tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	39
Figura 7 – Valores médios e desvio padrão de R_0 do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	40
Figura 8 – Valores médios e desvio padrão de R_m do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	44
Figura 9 – Valores médios e desvio padrão de S do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	45

Figura 10 – Valores médios e desvio padrão de X_m do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	48
Figura 11 – Valores médios e desvio padrão de $C_{din,sr}$ do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	49
Figura 12 – Valores médios e desvio padrão de f_r do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Origem dos voluntários e pacientes utilizados no trabalho.....	32
Tabela 2 - Medidas antropométricas dos grupos estudados.....	32
Tabela 3 – Comportamento dos parâmetros espirométricos nos grupos estudados.....	33
Tabela 4 – Análise de variância, correlação e índice de determinação das propriedades resistivas do sistema respiratório em comparação com a carga tabágica.....	46
Tabela 5 – Análise da correlação e índice de determinação das propriedades reativas do sistema respiratório com a carga tabágica.....	53

RESUMO

Introdução: Recentemente, foi observado que a deterioração pulmonar associada à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) está diretamente relacionada com a duração do tabagismo e com o número de maços consumidos. A Técnica de Oscilações Forçadas (FOT), apresenta elevado potencial na avaliação da mecânica respiratória destes pacientes. No entanto, não existem trabalhos na literatura investigando os efeitos da carga tabágica por meio da FOT. O presente trabalho é dedicado a preencher essa lacuna na literatura.

Metodologia: A atual pesquisa consta de um estudo transversal controlado onde foram analisados 170 indivíduos, separados em grupo controle e grupo de tabagistas. O grupo de tabagistas foi subdividido em quatro grupos (n=34 em cada), de acordo com sua carga tabágica em: <20, 20-39, 40-59 e >60 maços-anos. Para analisar o efeito da carga tabágica na função respiratória, foram realizadas a Espirometria e a FOT.

Resultados e discussões: Os resultados demonstraram piora da mecânica respiratória com o aumento da carga tabágica. Os parâmetros resistivos e reativos se modificaram significativamente (K-W ANOVA, $p < 0,0001$) com o aumento da carga tabágica. Esses resultados são coerentes com as alterações decorrentes do tabagismo, retratando os efeitos deletérios do cigarro, como hipertrofia de glândulas sub-mucosas, hipersecreção de muco, destruição de tecido elástico. Cabe ressaltar que foram encontradas alterações significativas entre o grupo controle e o grupo de menor carga tabágica em três parâmetros associados a FOT, enquanto nenhum parâmetro espirométrico apresentou tal diferença.

Conclusão: O tabagismo introduz alterações nos parâmetros resistivos e reativos do sistema respiratório proporcionais ao aumento do consumo de cigarros. Essas alterações foram identificadas por parâmetros de FOT em indivíduos com baixa carga tabágica e ainda jovens. Isto indica que a FOT pode ser um exame sensível para avaliar alterações precoces decorrentes do tabagismo, principalmente em estágios iniciais onde as alterações não são detectadas pela espirometria.

ABSTRACT

Introduction: Recently, it was observed that the lung deterioration associated with the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is directly related with the duration of the tobacco smoking and with the number of cigarette consumed. The Forced Technique Oscillations (FOT) presents a high potential in the evaluation of the respiratory mechanics of these patients. However, there is no report in the literature investigating the effects of pack-years by using FOT. The present research is dedicated to fulfill this gap in the literature.

Methodology: This research consists of a controlled traverse study where 170 individuals were analyzed. They were separated in a control group and groups of smokers. The smoker were subdivided in four groups (n=34, each one), according to the number of pack-years: <20, 20-39, 40-59 and >60 pack-years. To analyze the effect of the number of pack-year in the respiratory function, were achieved the Spirometry and the FOT.

Results and Discussions: The results demonstrated worsening of the respiratory mechanics with the increase of the number of pack-year. The resistives and reactive parameters presented significant modifications with the increase of pack-years ($p < 0,0001$). These results are coherent with the alterations of smoking, as hypertrophy of sub-mucous glands, mucus hypersecretion and destruction of elastic fibres. Moreover, it was found significant alterations between the control group and the group of smaller pack-year in three FOT parameters, while no spirometric parameter presented such difference.

Conclusion: The tobacco smoking introduces alterations in the resistives and reactivities parameters of the respiratory system that are proportional to the consumption of cigarettes. Alterations in individuals with little number of pack-year and still young were detected by FOT parameters. This indicates that this technique can be a sensitive exam to evaluate precocious alterations from smoking, mainly in stages where the alterations are not detected by spirometry.

Capítulo I

Introdução

I.1 – Aspectos sociais e econômicos do tabagismo

O fumo do tabaco é o único agente que, não sendo bactéria nem vírus, adquiriu características epidêmicas pelos malefícios causados à saúde pública mundial. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o tabagismo a maior causa isolada evitável de doença e de morte, e antecipa que o tabagismo irá se tornar o maior problema isolado de saúde em 2020 (Zaher *et al*, 2004). Este hábito representa a causa mais importante de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (Tarantino, 1997; Løkke *et al*, 2006). Na média mundial, o tabagismo concorre com 80% na bronquite crônica e enfisema pulmonar, 90% do câncer de pulmão, 33% no infarto agudo do miocárdio e 25% nos acidentes vasculares cerebrais (Tarantino, 2002).

Aproximadamente 1 bilhão e 200 milhões de pessoas fumam em todo o mundo, hábito que resulta em aproximadamente 4,9 milhões de mortes por ano, o que corresponde a mais de 10 mil mortes por dia. Estima-se que em 2030 esse número total de óbitos passe para 10 milhões por ano caso esse ritmo anual de crescimento se mantenha (Instituto Nacional do Câncer – INCA; Zaher *et al*, 2004). Nos Estados Unidos da América, aproximadamente 440 mil pessoas morrem por ano em decorrência do tabagismo (Zaher *et al*, 2004). No Brasil, um terço da população adulta fuma, ocasionando 200 mil mortes por ano (Instituto Nacional do Câncer - INCA).

Além do número assustador de mortes devido ao cigarro, esse hábito também resulta em enormes custos sócio-econômicos relacionados a recursos de saúde, ausência no trabalho, perda de produtividade, pagamento de auxílio doença, entre outros (Fagerström, 2002). Em termos mundiais, o tabagismo causa um dano econômico de 200 bilhões de dólares baseados no custo de tratamentos de doenças relacionadas ao tabaco e a custos associados a incapacidades (Zaher *et al*, 2004).

Conforme ressaltado anteriormente, o hábito de fumar guarda estreita relação com o desenvolvimento da DPOC (Bethlem, 2000). Segundo o Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), a DPOC é um estado de doença caracterizado pela limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos. Embora muitos autores ressaltem que o tabagismo é o maior fator de risco para a DPOC (Hunninghake & Crystal, 1983; Croxton *et al*, 2002; Barnes, 2004; Zaher *et al*, 2004; Amigo *et al*, 2006; Løkke *et al*, 2006), outros relatam que apenas 10-15% dos tabagistas irão realmente desenvolver a doença (Teramoto, 2007; Siafakas & Tzortzaki, 2002). Essa última afirmativa, segundo Løkke *et al* (2006) é errada e provavelmente influencia de forma negativa e significativa no entendimento da DPOC. Nesse estudo populacional, foi estimado que após 25 anos de tabagismo 25% dos fumantes sem doença antes de começar a fumar irão desenvolver DPOC clinicamente e 30-40% irão ter qualquer grau dessa doença (Løkke *et al*, 2006). Estima-se que 30% da população mundial acima de 15 anos fuma, e que essa prevalência na América Latina é de 26% (Amigo *et al*, 2006). É importante ressaltar, que há reconhecido aumento mundial

da prevalência da DPOC, que resulta de aumento no consumo de tabaco (Amigo *et al*, 2006). Dados do Ministério da Saúde estimam que, no Brasil, a prevalência de DPOC seja de 7,5 milhões de indivíduos. A rede hospitalar contabilizou cerca de 190 mil internações devida DPOC em 1983. Ainda nesse ano, foram cedidas mais de 3000 aposentadorias precoces devido à invalidez secundária à DPOC (Palombini *et al*, 2001). Em nosso país, em média, 84 mortes por DPOC foram notificadas por dia em 1998 (Campos, 2004). Segundo estimativas da OMS, ocorreram 2,74 milhões de mortes por DPOC no ano de 2000 em todo o mundo (Campos, 2004). Acompanhando o aumento do número no consumo de cigarros, especialmente nos países em desenvolvimento, e entre mulheres e idosos, a DPOC é a única, dentre as principais doenças do mundo que vêm crescendo em prevalência e mortalidade (Campos, 2004). Nos últimos 30 anos a mortalidade mundial por DPOC aumentou em 163% (Amigo *et al*, 2006).

1.2 – O conhecimento atual sobre as alterações de mecânica associadas ao tabagismo e à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

As alterações anátomo-patológicas relacionadas ao tabagismo podem ser divididas em três diferentes processos: alterações inflamatórias, desequilíbrio de proteinases e antiproteinases que gera alterações teciduais e o estresse oxidativo.

As alterações inflamatórias brônquicas decorrentes do tabagismo de natureza mais precoce resultam da ciliotoxicidade, gerando a diminuição e a parada dos movimentos ciliares, o que prejudica imediatamente o transporte mucociliar.

Com a continuidade do tabagismo, os cílios acabam caindo, desnudando áreas brônquicas (Tarantino, 1997; Palombini *et al*, 2001).

Essas alterações brônquicas, também incluem, edema e inflamação da mucosa brônquica; hipertrofia das glândulas sub-mucosas com hipersecreção de muco; aumento do número de células caliciformes; hipertrofia da musculatura lisa e fibrose da parede brônquica (Tarantino, 2002; Palombini *et al*, 2001).

Segundo o GOLD, a exposição ao cigarro, faz com que macrófagos, linfócitos T (predominantemente CD8⁺) e neutrófilos estejam aumentados em várias partes do pulmão.

Ao mesmo tempo em que estão ocorrendo às alterações brônquicas, o fumo atua de forma nociva ao sistema enzimático protease e antiprotease. Nesse processo, o cigarro tem um importantíssimo papel. Nos pulmões é encontrada a elastina, principal matriz da histoarquitetura pulmonar, que é destruída pela ação proteolítica da elastase (proteína mais potente do sistema de proteases). A elastase tem ação inibida pela α_1 -antitripsina (proteína mais potente do sistema antiprotease). Nas destruições eventuais, como nas infecções respiratórias, a elastina é logo neoformada pela lisil-oxidase (coordenadora das ligações pépticas que sintetizam a desmosina, precursora fundamental da elastina). O equilíbrio desse sistema é rompido pelo cigarro, pois, ele aumenta a ação da elastase, impede a ação dos inibidores da elastase e bloqueia a neoformação de elastina (Hunninghake & Crystal, 1983; Dweik & Stoller, 2000; Tarantino, 2002; Palombini *et al*, 2001).

E o último processo que acontece ao mesmo tempo dos outros é o estresse oxidativo, que é um importante amplificador do mecanismo da DPOC. A fumaça do cigarro e outras partículas inalantes geram oxidantes que também são

liberados pela ativação de células inflamatórias como macrófagos e neutrófilos. O estresse oxidativo tem efeitos adversos nos pulmões como, indução de genes inflamatórios, inativação de antiproteases, estimulação de produção de muco etc (GOLD).

Os fenômenos citados resultam em alterações de mecânica respiratória que são usualmente analisadas por meio da espirometria (Coe *et al*, 1989). No entanto, estes estudos têm como limitação o fato de algumas vezes não serem capazes de identificar as anormalidades causadas pelo cigarro (Coe *et al*, 1989). Outra importante limitação refere-se ao fato de que alguns indivíduos não são capazes de realizar o exame devido ao grande esforço necessário à realização da manobra expiratória forçada (Crapo *et al*, 2003).

I.3 – *A contribuição da Técnica de Oscilações Forçadas*

A simplicidade na realização dos exames, demandando apenas cooperação passiva, assim como a obtenção de novos parâmetros respiratórios, são as principais vantagens da Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) (Dubois *et al*, 1956). A técnica baseia-se na aplicação de oscilações de baixa amplitude ao sistema respiratório de um indivíduo ventilando espontaneamente, sendo que a medição da pressão e do fluxo correspondentes permite a estimativa da impedância respiratória (Faria *et al* 2004c; Melo *et al* 2000a).

É observado que a deterioração da função pulmonar associada com o desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) está diretamente relacionada com a duração do tabagismo e com o número de maços consumidos diariamente (Bethlem, 2000; Palombini *et al*, 2001; Fagerström, 2002;

Bohadana *et al*, 2004). Embora a FOT apresente um elevado potencial em aprofundar nossos conhecimentos sobre as alterações de mecânica respiratória associadas ao tabagismo, assim como auxiliar no diagnóstico clínico destes pacientes, relativamente poucos trabalhos têm sido elaborados nesse sentido (Hayes *et al*, 1979; Peslin, 1981; Lãndsér *et al*, 1982; Brochard *et al*, 1987; Coe *et al*, 1989). É importante ressaltar que os trabalhos são limitados a comparações de indivíduos não-tabagistas e tabagistas (Hayes *et al*, 1979; Lãndsér *et al*, 1982; Coe *et al*, 1989).

Capítulo II

Objetivos

II. 1 - Objetivo geral:

Neste contexto, o objetivo geral desta dissertação de mestrado é analisar as alterações de mecânica ventilatória presentes em indivíduos tabagistas, por meio da Técnica de Oscilações Forçadas e da Espirometria.

II.2 - Objetivos específicos:

Mais especificamente, os objetivos desta pesquisa foram assim delineados:

- Investigar a influência da carga tabágica nas propriedades resistivas do sistema respiratório;
- Investigar a influência da carga tabágica nas propriedades reativas do sistema respiratório;
- Correlacionar os parâmetros da FOT com a carga tabágica;
- Encontrar a carga tabágica média mais baixa que já apresente alteração em comparação ao grupo controle;

Capítulo III

Revisão Teórica

III.1 – A Técnica de Oscilações Forçadas (FOT)

III.1.1 – Aspectos Teóricos

A FOT é um método não invasivo de avaliação da mecânica respiratória onde é necessária pequena cooperação do indivíduo (Melo *et al*, 2000a; Navajas e Farré, 2001; Oostveen *et al*, 2003). Nessa técnica, como demonstrado na figura 1, oscilações de pressão de baixa amplitude são aplicadas, por meio de um dispositivo externo, ao sistema respiratório de um indivíduo que respira calmamente em um bocal, fazendo uso de um clipe nasal (Melo *et al*, 2000a; Navajas e Farré 2001). São aplicadas oscilações no sistema respiratório do indivíduo, produzidas por um auto-falante, contendo todas as frequências de interesse para análise, com o objetivo de diminuir o tempo total de exame (Melo *et al*, 2000a). O sistema aplica sinais senoidais de pressão com frequências múltiplas de 2 Hz na faixa compreendida entre 4 e 32 Hz (Faria *et al*, 2004c). A respiração espontânea do paciente e as oscilações de pressão aplicadas resultam em sinais de pressão e de fluxo que são respectivamente captados por um transdutor de pressão e um pneumotacógrafo. Esses sinais, quando medidos, passam por um sistema de amplificadores e filtros, e em seguida por um analisador de impedância, onde, através da transformada de *Fourier* é efetuada a estimativa da impedância do sistema respiratório (Melo *et al*, 2000a). Uma

pequena bomba produz um fluxo de ar constante, renovando o ar inspirado pelo indivíduo (Melo *et al*, 2000a).

Um índice de validade para a aceitação da medida é utilizado, conhecido como função de coerência. Este parâmetro é calculado através da correlação entre o sinal de pressão e de fluxo. Quando essa relação resulta em um valor unitário, indica que está livre da influência de ruídos de origem fisiológica ou associados à instrumentação (Melo *et al*, 2000a). Usualmente, valores de 0,90 e 0,95 são empregados como limite mínimo para aceitação da medida (Melo *et al*, 2000a).

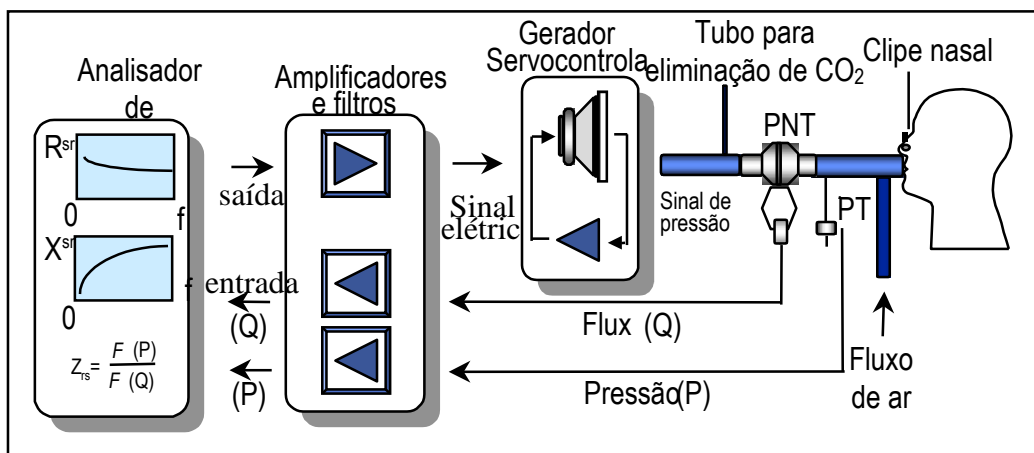


Figura 1 – Esquema simplificado da Técnica de Oscilações Forçadas.

Obtenção dos parâmetros

A impedância do sistema respiratório descreve o efeito das propriedades resistivas do sistema respiratório, através da curva de Resistência (R_{sr}) (Figura 2), também chamada de componente real ou em fase do sistema; e os efeitos das propriedades elásticas e inertivas do sistema, através da curva de Reatância (X_{sr}), também conhecida como componente imaginário ou fora de fase.

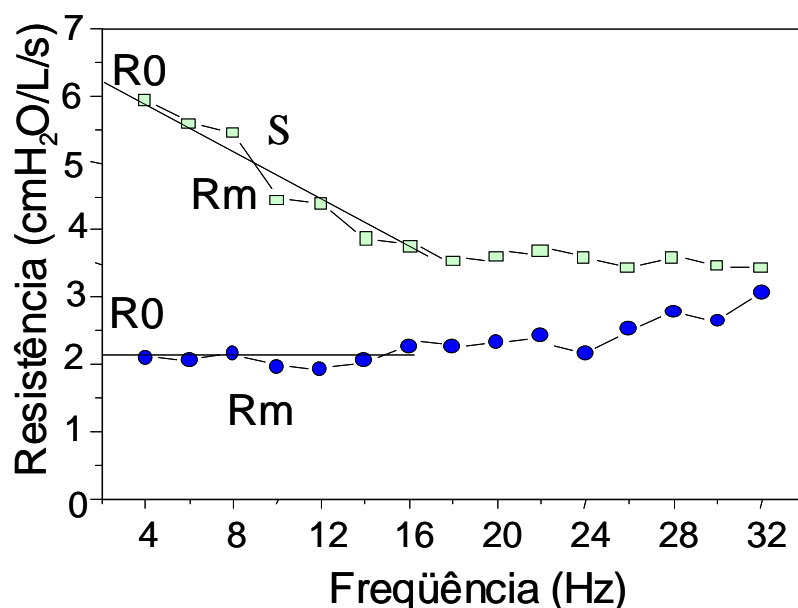


Figura 2 – Representação gráfica da componente real do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros resistivos. Exemplos de resultados em um indivíduo normal (●) e um portador de DPOC (□). R0 representa a resistência no intercepto, Rm a resistência média e S coeficiente angular da curva de resistência.

A componente em fase da impedância ou resistência (Figura 2) está relacionada às propriedades resistivas em todo o sistema respiratório (a soma das resistências de via aérea extra-torácica, via aérea intra-torácica, tecido pulmonar e parede torácica) (Pride, 1992; Macleod & Birch, 2001).

Através da regressão linear da curva de resistência são obtidos os parâmetros empregados na interpretação dos resultados. O primeiro refere-se ao parâmetro resistência total (R0), ou resistência no intercepto, estando relacionada com a resistência total do sistema respiratório (Peslin, 1986); o segundo é o parâmetro resistência média (Rm), calculado através da média dos valores de resistência na faixa de frequência de 4 a 16 Hz que, segundo a literatura está

relacionada à resistência das vias aéreas centrais (MacLeod & Birch, 2001); e terceiro, o parâmetro denominado coeficiente angular da curva de resistência (S), este ligado à não-homogeneidade do sistema respiratório (Peslin, 1986).

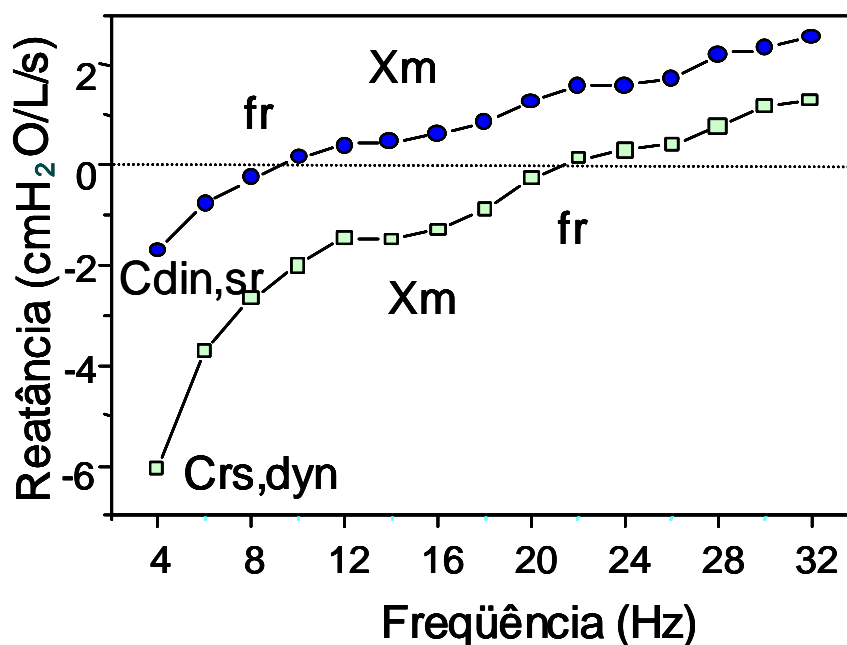


Figura 3 – Representação gráfica da componente imaginária do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros reativos. Exemplos de resultados em um indivíduo normal (●) e um portador de DPOC (□). $C_{din,sr}$ representa a complacência dinâmica do sistema respiratório, f_r a freqüência de ressonância e X_m a reatância média.

A curva de reatância (Figura 3) apresenta o domínio de duas componentes. Em freqüências mais baixas, ela assume valores mais negativos devido ao predomínio da complacência do sistema. Essa curva apresenta um comportamento crescente, até passar por um valor nulo, conhecido como freqüência de ressonância (f_r), quando a curva passa pelo eixo das freqüências e as propriedades elásticas e inertivas se anulam. Após esse ponto, ela passa a ser

dominada pelas propriedades inertivas (Melo *et al*, 2000a; Pride, 1992). O parâmetro f_r também é relacionado à não-homogeneidade do sistema respiratório (Peslin, 1986). A reatância média (X_m) é o parâmetro calculado através da média dos valores de reatância na faixa de frequência 4 a 32 Hz, usualmente também está relacionada à não homogeneidade do sistema respiratório (Cavalcanti *et al*, 2006). Com base na mesma curva de X_{sr} , pode ser calculada a complacência dinâmica do sistema respiratório ($C_{din,sr}$), através da reatância em 4 Hz, de acordo com a fórmula descrita abaixo, proposta por Nagels *et al* (1980):

$$C_{din,sr} = \frac{-1}{2\pi f X_{sr}}$$

III.2 – O Tabagismo

O fumo é o maior tóxico que o ser humano introduz no organismo por anos a fio. Nele, detectaram-se cerca de 7.000 substâncias químicas, das quais 4.720 bem identificadas (Tarantino, 2002). Devido à presença de diversas substâncias irritantes, o fumo provoca hiperplasia e metaplasia do epitélio, ruptura dos septos alveolares, proliferação fibrótica e espessamento das paredes arteriolares. Tais alterações são proporcionais ao número de cigarros diários e ao tempo de tabagismo. Em resumo, as alterações tissulares causadas pelo fumo são: diminuição da motilidade ciliar; aumento do número de células caliciformes; hipertrofia das células mucosas; provoca a inflamação das paredes brônquicas e alveolares; condiciona o broncoespasmo; altera a atividade macrofágica; contribui para infecções respiratórias; limita a produção de surfactante; inibe a atividade

enzimática antielastase e antioxidante; provoca ruptura das paredes alveolares (Tarantino, 2002).

Mortes por obstrução crônica de vias aéreas são mais numerosas e a perda de função pulmonar com a idade é mais acelerada em fumantes do que em não-fumantes (Tarantino, 1997; Bohadana *et al*, 2004; Løkke *et al*, 2006; Fabricius *et al*, 2007).

III.2.1 – Alterações funcionais mecânicas

Antes mesmo que surjam os sintomas de bronquite e enfisema, o cigarro pode ocasionar alterações nos valores funcionais respiratórios que inclusive se manifestam durante o ato contínuo ao fumar. O simples edema ou inflamação da mucosa ou broncoespasmo dos bronquíolos basta para produzir alterações nas provas espirométricas. Estas alterações em curto prazo podem ocorrer ao fumar apenas uns poucos cigarros, bastando às vezes um só. Continuando-se a fumar, a deterioração dos valores funcionais pulmonares aumenta. As perturbações encontradas nos fumantes em comparação aos não fumantes são usualmente do tipo aumento da resistência de pequenas vias aéreas, que chega a estar aumentada em até 30% (Tarantino, 1997).

A espirometria é a forma mais simples de mensuração da função respiratória, devendo ser utilizada obrigatoriamente para o diagnóstico e na avaliação da gravidade da DPOC (Tarantino, 2002). A medida da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e do Índice de Tiffeneau (VEF_1/CVF) tem sido utilizada como método de avaliação do grau de declínio da função ventilatória em distintos grupos de risco. Esses

parâmetros são altamente reprodutíveis, têm boa correlação clínica e patológica e valor preditivo de declínio longitudinal de função pulmonar (Bethlem, 2000).

O efeito deletério do cigarro é principalmente medido pelo acelerado declínio do VEF₁ em adultos, o que com o passar dos anos resulta em substancial redução na função pulmonar conduzindo para doença sintomática (Løkke *et al*, 2006).

O declínio da função pulmonar em pacientes com DPOC é gradual e freqüentemente diagnosticada tardiamente, no curso da doença. Em não-fumantes normais, o VEF₁ diminui aproximadamente 30ml por ano. Em fumantes suscetíveis, o declínio do VEF₁ relacionado à idade é acelerado para 60ml até 150ml por ano. Em um fumante que fumou por 30 anos, esse declínio pode causar diminuição de 1,8 - 4,5 litros no VEF₁ (Bohadana *et al*, 2004).

III.2.1.1 – Alterações nos valores de fluxos e volumes pulmonares

Ashley *et al* (1975), demonstraram que há declínio da função pulmonar, refletido no declínio do VEF₁(%), e que esse processo é proporcional à carga tabágica consumida. Kjeldgaard *et al* (1976), estudaram a função pulmonar de dois grupos de tabagistas, um assintomático (carga tabágica média de 20 maços-ano) e outro já sintomático (carga tabágica média de 48 maços-ano), em comparação a um grupo controle. Encontraram redução dos parâmetros VEF₁(%), VEF₁/CVF(%) e o fluxo expiratório médio entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}(%)) em ambos grupos de fumantes, embora a diferença estatística tenha sido apenas com o grupo de maior carga tabágica. Os parâmetros capacidade pulmonar total percentual do teórico (CPT(%)), volume

residual percentual do teórico (VR(%)) e capacidade residual funcional percentual do teórico (CRF(%)) encontraram-se aumentados nos grupos de tabagistas, mas também, apenas apresentaram diferença estatística entre o grupo controle e o grupo de maior carga tabágica. Burrows *et al* (1977), estudando a relação quantitativa entre o tabagismo e a função ventilatória, observaram diminuição no valor percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁(%)) quando comparados não-fumantes, ex-fumantes, fumantes que consumiam de 1-20 cigarros/dia e fumantes que consumiam mais de 20 cigarros/dia. Houve diminuição progressiva nesses grupos, tanto no grupo mais jovem (idades entre 15 e 44 anos) quanto no grupo mais velho (idade igual ou superior a 45 anos), sendo que essa queda era mais acentuada no subgrupo de indivíduos que tiveram problemas respiratórios na infância. Walter *et al* (1979), em seu estudo com fumantes jovens demonstraram que ocorrem mudanças significativas na função pulmonar desses indivíduos. Todos os fluxos expiratórios forçados foram significativamente menores em fumantes pesados (pessoas que fumaram mais de 10.000 cigarros na vida) do que os não tabagistas. Essas mudanças eram dose relacionadas, visto que as mudanças eram menores em fumantes leves (pessoas que fumaram até 10.000 cigarros na vida). Esse estudo ressaltava que os principais determinantes dessas alterações funcionais eram decorrentes do comprometimento do recolhimento elástico e da resistência de pequenas vias aéreas. Hayes *et al* (1979), demonstraram alterações nos parâmetros espirométricos VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} na comparação entre um grupo controle e um grupo de tabagistas com diagnóstico de DPOC, porém, entre o mesmo grupo controle e o grupo de tabagistas assintomáticos não foi observada diferença significativa. York & Jones (1981), estudando o efeito do tabagismo no volume

residual regional de jovens tabagistas (média de idade de 23,8 anos) com a carga tabágica variando entre 5 e 15 maços-ano, não notaram diferença nos parâmetros espirométricos CV(%) e VEF₁(%). Brochard *et al* (1987), estudando funcionários de uma indústria de gás nocivo ao sistema respiratório, não encontraram alteração nos parâmetros espirométricos quando compararam não fumantes, ex-fumantes (carga tabágica média de 7,4 maços-ano) e fumantes (carga tabágica média de 8,7 maços-ano), onde a idade média de cada grupo era respectivamente de 38,5 anos, 47,6 anos e 37 anos. Lãndsér *et al* (1982), observaram redução no VEF₁(L) nos dois grupos de fumantes (até 25 cigarros por dia e mais de 25 cigarros por dia) em relação ao não fumante, embora só tenha apresentado diferença estatística entre o grupo não fumante e o grupo de tabagistas que fumavam mais de 25 cigarros por dia. Xiping *et al* (1992), estudando o efeito da história do tabagismo na perda de função pulmonar durante a vida adulta em uma população de 8.191 pessoas de 6 cidades dos Estados Unidos avaliados em 3 ocasiões no período de 6 anos, encontraram uma diminuição acelerada de VEF₁ e CVF em fumantes em comparação com os não-fumantes. Yang & Yang (2002), estudando a função pulmonar e a responsividade brônquica relacionada ao tabagismo e ao ato de deixar o tabagismo, avaliaram a função pulmonar de 180 não fumantes, 109 fumantes com carga tabágica média de 18,8 maços ano e 82 ex-fumantes com carga tabágica média de 20,3 maços ano. Encontraram diminuição não significativa de VEF₁(L) e aumento não significativo de CVF(L) nos grupos fumantes e ex-fumantes em comparação ao grupo não fumante. Já os parâmetros VEF₁/CVF, FEF_{25-75%}(L/s) e FEF_{75%}(L/s) encontraram-se significativamente reduzidos nos grupos fumantes e ex-fumantes comparados ao grupo não fumante. Estudos anteriores efetuados por nosso

grupo (Faria *et al*, 2005b) investigando a mecânica respiratória de indivíduos tabagistas classificados pelo grau de obstrução em indivíduos normais ao exame espirométrico e com distúrbio ventilatório obstrutivo leve revelaram valores significativamente menores nos parâmetros $VEF_1(\%)$ e VEF_1/CV nos grupos de tabagistas em comparação a um grupo controle.

III.2.1.2 – *Propriedades resistivas*

Nos doentes com DPOC, a resistência das vias aérea (R_{va}) está muito elevada, superando várias vezes o normal (Bethlem, 2000). Kjeldgaard *et al* em 1976, estudaram um grupo de não-fumantes ($n=10$) e dois grupos de fumantes, o primeiro sem sintomas respiratórios ($n=14$) e carga tabágica de 20 maços-ano em média, e o segundo de fumantes com doença respiratória ($n=6$) com carga tabágica média de 48 maços-ano. Houve aumento significativo dos valores de resistência medida em 3 Hz e de dependência da resistência com a frequência (S) entre o grupo controle e o grupo de tabagistas sem sintomas e entre o grupo controle e o grupo de tabagistas com doença. Nesse mesmo estudo, a condutância das vias aéreas (sG_{va}) mostrou-se diminuída quando comparados o grupo controle e tabagistas, porém a alteração mostrou-se significativa apenas quando comparados os grupo controle e de tabagistas com doença respiratória. Hayes *et al* (1979), compararam a função respiratória de 12 não-tabagistas, 15 tabagistas jovens (média de idade de 29,9 anos) e 8 portadores de DPOC. Observaram aumento não-significativo da resistência quando comparados o grupo controle e tabagistas, e aumento significativo da resistência do grupo de pacientes. Foi notado, na curva de resistência, aumento dos valores do grupo

com DPOC em comparação ao grupo controle em toda a faixa de frequência, havendo também maior dependência dos valores de resistência com a frequência no grupo de pacientes. Peslin *et al* (1981), estudando a impedância de fumantes e ex-fumantes comparados a um grupo controle, encontraram aumento não significativo de resistência nos ex-fumantes e aumento significativo nos fumantes. Relataram, ainda que, diferentemente dos fluxos máximos, os índices de oscilações forçadas não eram correlacionáveis com o consumo de cigarros expressos em maços-ano, indicando que a técnica não seria capaz de detectar alterações precoces de via aérea decorrentes do tabagismo. Lãndsér *et al* (1982), demonstraram pequena elevação nos valores da curva de resistência comparando tabagistas com não-tabagistas e concluíram que a FOT tinha pouca sensibilidade para detectar os efeitos do tabagismo na função respiratória. Brochard *et al* (1987), estudaram o efeito do tabagismo na função pulmonar de trabalhadores de uma indústria de gás. Em sua primeira análise, obteve aumento não significativo de R_0 e f_r quando comparou o grupo controle com o grupo de ex-tabagistas e o grupo de tabagistas. Após separar todos os indivíduos em dois grupos: um de trabalhadores não expostos a agentes irritantes ao sistema respiratório e o outro de trabalhadores expostos, notou aumento significativo desses parâmetros no grupo exposto a agentes irritantes. Coe *et al* (1989), avaliaram o efeito do tabagismo na função respiratória de indivíduos jovens e mais velhos. Os autores observaram aumento significativo de resistência medida em 6 Hz e da frequência de ressonância (f_r) ao compararem todos os não-fumantes com todos os fumantes. Quando separados o grupo de tabagistas em idades entre 32-44 anos (carga tabágica média de 24 maços-ano) e entre 45-64 anos (carga tabágica média de 24 maços-ano). Resultados similares foram

obtidos comparando todos os não-fumantes e fumantes com mais de 45 anos; quando essa comparação foi feita no grupo mais jovem, o aumento não foi significativo. Yang & Yang (2002), como descrito anteriormente, avaliaram a função pulmonar de 180 não fumantes, 109 fumantes com carga tabágica média de 18,8 e 82 ex-fumantes com carga tabágica média de 20,3. Encontraram a resistência significativamente aumentada no grupo de fumantes em comparação ao não fumante, o que não foi encontrado quando comparados os não fumantes aos ex-fumantes. Em trabalho piloto realizado por nosso grupo (Faria *et al* 2005b), foi avaliada a mecânica respiratória de indivíduos tabagistas classificados pelo grau de obstrução, obtido por meio da espirometria, em indivíduos normais ao exame e com distúrbio ventilatório obstrutivo leve, em comparação ao grupo controle. Observamos elevações significativas nos parâmetros R0 e Rm em comparação ao grupo controle. As resistências aumentaram proporcionalmente ao grau de obstrução aérea. Nesse trabalho inicial, já houve diferença estatística entre o grupo controle e o grupo tabagista normal ao exame espirométrico, confirmando o elevado potencial da FOT na avaliação das alterações precoces induzidas pelo tabagismo.

III.2.1.3 – *Propriedades reativas*

No trabalho de Kjeldgaard *et al* (1976), foram analisados um grupo de não-fumantes (n=10) e dois grupos de fumantes, o primeiro sem sintomas respiratórios (n=14) e carga tabágica de 20 maços-ano em média, e o segundo de fumantes com doença respiratória (n=6) com carga tabágica média de 48 maços-ano. Houve aumento significativo da dependência da complacência com a frequência

nas comparações do grupo controle com os dois grupos de tabagistas. Hayes *et al* (1979), relataram redução de complacência dinâmica entre grupo controle e um grupo de tabagistas e entre grupo controle e um grupo de portadores de DPOC, porém, esse resultado foi significativo apenas quando comparado com o grupo de pacientes. O aumento da fr foi significativo tanto no grupo de tabagistas quanto no grupo de pacientes quando comparados com o grupo controle. Esses fatores foram notados na curva de reatância, onde os valores eram mais negativos na curva dos pacientes em comparação ao grupo controle, o que denota complacências mais baixas e sistema respiratório menos homogêneo. No trabalho conduzido por Brochard *et al* (1987), o resultado analisando a fr foi semelhante ao obtido em R0, onde obtiveram aumento não significativo quando compararam o grupo controle com o grupo de ex-tabagistas e com o grupo de tabagistas. Após separarem todos os indivíduos em dois grupos, um de trabalhadores não expostos a agentes irritantes ao sistema respiratório e o outro de trabalhadores expostos, notou aumento significativo desse parâmetro no grupo exposto a agentes irritantes. De maneira semelhante aos resultados encontrados na resistência, Coe *et al* (1989), encontraram aumento significativo de fr quando comparados todos os indivíduos tabagistas com os não tabagistas e também quando comparados os indivíduos com mais de 45 anos tabagistas e não-tabagistas; quando os grupos jovens foram comparados, o aumento do parâmetro não foi significativo. No trabalho piloto descrito acima, Faria *et al* (2005b) também encontraram a complacência dinâmica reduzida nos tabagistas em comparação ao grupo controle. Foi observada redução da complacência dinâmica com o aumento do grau de obstrução.

III.2.2 – Relação dose resposta entre a função pulmonar e a carga tabágica

Tem-se comprovado que há estreita relação dose resposta entre a frequência da DPOC em uma população determinada e a frequência do consumo de cigarros. O risco de desenvolver DPOC em um grupo de fumantes que consome 2 maços de cigarros por dia é aproximadamente 4,5 vezes maior do que para os não fumantes (Bethlem, 2000; Bohadana *et al*, 2004; Løkke *et al*, 2006).

Em pessoas com idade superior a 40 anos que fumam 20 ou mais cigarros por dia, o enfisema é quase sempre presente, ainda que em grau moderado. A DPOC, quando atinge um indivíduo não fumante, costuma ser menos grave. Esta é a razão pela qual, com muita propriedade, a DPOC é considerada como uma doença tabaco-relacionada (Tarantino, 2002).

O método usual de descrever o grau e a duração de tabagismo é calcular o número de maços-ano. Essa medida é efetuada multiplicando a quantidade de fumo em maços (contendo 20 cigarros) pela duração do hábito de fumar em anos (Ashley *et al*, 1975).

Utilizando este parâmetro, Ashley *et al* (1975), encontraram diminuição dos parâmetros $VEF_1(\%)$ e CVF com o aumento do mesmo. O mesmo grupo demonstrou que existe declínio da função pulmonar significativo, substancialmente mais rápido, naqueles que fumam, e que este declínio está relacionado com a dose. Embora a suscetibilidade aos efeitos adversos do cigarro no aparelho respiratório varie e nem todos os fumantes venham a desenvolver DPOC, existe significativa associação inversa entre o nível da doença avaliada pelo $VEF_1(\%)$ e o hábito de fumar. Kjeldgaard *et al* (1976) estudaram um grupo de não-fumantes e dois grupos de fumantes, o primeiro sem sintomas e o

segundo de fumantes com doença respiratória. Embora não tenha sido o objetivo do trabalho avaliar o efeito da carga tabágica, os valores de $VEF_1(\%)$, VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$, $VR(\%)$ e $CRF(\%)$ encontraram-se alterados nos grupos de tabagistas em comparação ao grupo controle. Essas alterações foram maiores e significativas no grupo de tabagistas com doença respiratória, pois, sua carga tabágica era maior (média de 48 maços-ano) do que a do grupo de tabagistas sem doença (média de 20 maços-ano). Burrows *et al* (1977), já relatavam que muitos estudos confirmavam a relação entre função ventilatória prejudicada e fumo de cigarro, porém, poucos trabalhos haviam demonstrado relação quantitativamente consistente entre a intensidade do tabagismo ou o número de cigarros consumidos e o grau de anormalidades. Seus dados indicaram relação altamente significativa entre diminuição do fluxo expiratório forçado e maços-ano de consumo de cigarros. A duração do tabagismo e intensidade parecem também ter peso na determinação do decréscimo observado: de aproximadamente 3%, do VEF_1 predito por 10 maços-ano consumidos. Cosio *et al* (1977), estudaram a relação entre as mudanças estruturais de pequenas vias aéreas e os testes de função pulmonar em fumantes. Mudanças estruturais bronquiolares como infiltrado de células inflamatórias, fibrose, metaplasia de células caliciformes, oclusão média da via aérea, entre outras, aumentavam de acordo com o aumento da carga tabágica. Estes pesquisadores também observaram redução de VEF_1/CVF com o aumento da carga tabágica. Walter *et al* (1979), analisando fumantes jovens, encontraram relação dose-resposta entre função pulmonar e tabagismo. Os autores ressaltaram que as alterações de mecânica respiratória, analisadas pela espirometria, foram maiores em fumantes pesados (pessoas que consumiram mais de 10.000 cigarros na vida) do que em fumantes leves (pessoas

que consumiram até 10.000 cigarros na vida). O estudo de Beck *et al* (1981), avaliando a função pulmonar de tabagistas, indicou que, para homens, o período do hábito de fumar e o número de cigarros fumados por dia foram a melhor combinação de variações influenciando na perda de função pulmonar, expressados como valor residual de VEF_1 ou $FEF_{m\acute{a}x_{25\%}}$ (fluxo expiratório máximo a 25% da CVF); o valor residual de $FEF_{m\acute{a}x_{50\%}}$ (fluxo expiratório máximo a 50% da CVF) foi o mais influenciado pela duração apenas. Para mulheres fumantes, maços-ano, por si só, explicou a perda de função respiratória expressa como $rVEF_1$, $rFEF_{m\acute{a}x_{25\%}}$ e $rFEF_{m\acute{a}x_{50\%}}$, onde r representa a função pulmonar residual para cada variável, definidas como o observado menos o valor esperado. Esses valores sugerem que há uma relação dose resposta entre a quantidade de cigarros e a perda de função pulmonar. No estudo de Lãndsér *et al* (1982), o parâmetro espirométrico $VEF_1(L)$ só apresentou diferença estatística entre tabagistas e não tabagistas quando feita a comparação com o grupo que apresentava maior consumo de cigarros por dia, superior a 25 cigarros por dia. A comparação com o outro grupo que apresentava consumo inferior a 25 cigarros por dia não revelou diferença significativa. Xiping *et al* (1992), relataram que o consumo de cigarro causa a aceleração de declínio anual da função pulmonar. Os indivíduos que param de fumar conseguem apenas pequena recuperação na função pulmonar, mas irão desacelerar a perda da função pulmonar. Nesse processo, fumantes têm um déficit adicional em relação a ex-fumantes com a mesma história tabágica em maços-ano. Verbank *et al* (2004), analisando de modo não invasivo as alterações de vias aéreas de fumantes, estudaram um grupo de não fumantes e três grupos de fumantes, com respectivos números médios de carga tabágica: 6, 17 e 26. Encontraram redução dos parâmetros

espirométricos VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}(\%)$ e $FEF_{75\%}(\%)$, mas que apenas foi significativa entre o grupo não tabagista e o tabagista de carga tabágica média de 26 maços-ano, o parâmetro $VEF_1(\%)$ não se alterou. A condutância das vias aéreas também não se mostrou alterada nos tabagistas, mesmo com o aumento da carga tabágica. Bohadana *et al* (2004) concluem em seu trabalho que existe uma clara relação entre a inalação crônica de fumaça de cigarro e o desenvolvimento de doença obstrutiva da via aérea. Uma progressiva redução nos fluxos médios e um aumento na incidência de obstrução severa tem sido encontrada com o aumento da exposição em maços-ano. Fabricius *et al* (2007) avaliaram o declínio da função pulmonar devido ao cigarro através dos anos. Estes pesquisadores demonstraram que o número de cigarros fumados era correlacionado com um declínio acelerado de VEF_1 em ambos os sexos ($p=0,02$ para homens e $0,04$ para mulheres).

Além das alterações de função respiratória, vale a pena ressaltar que existe uma preocupação quanto à relação dose-reposta entre o consumo de cigarros e doenças severas. Bjartveit & Tverdal (2005) investigaram a existência de consumo diário mínimo de cigarro que deve ser excedido antes de ocorrerem conseqüências sérias à saúde. Ficou demonstrado que em homens e mulheres respectivamente um consumo médio de 1-4 cigarros por dia era significativamente associado com maior risco de morrer por doença cardíaca isquêmica (RR: 2,74 e 2,94), câncer pulmonar (RR: 2,79 e 5,03) e qualquer tipo de câncer (RR: 1,57 e 1,47).

Capítulo IV

Pacientes e Métodos

IV.1 – *Características básicas da pesquisa*

Esta pesquisa é um estudo transversal controlado, que obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e obedece às orientações para estudos com seres humanos referentes à Declaração de Helsinki (2000). Todos os voluntários realizaram os exames após assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido pós-informado. Os exames para a avaliação de mecânica respiratória foram realizados no Laboratório de Provas de Função Respiratória do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. O processamento dos dados e a análise estatística foram realizados no Laboratório de Instrumentação Biomédica (LIB), laboratório associado ao Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes e à Faculdade de Engenharia da UERJ.

IV.2 – *Indivíduos analisados*

IV.2.1 – *Grupo Controle*

Um grupo de 34 voluntários saudáveis, sem história de doença cardiovascular ou pulmonar pregressa e também sem história de tabagismo, apresentando índices espirométricos normais, segundo a classificação de Jansen (1994), foi

utilizado como grupo controle para comparação com os tabagistas. Os indivíduos que compuseram esse grupo eram voluntários provenientes principalmente da UERJ, alunos, funcionários e professores.

IV.2.2 – Indivíduos tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica

Foi utilizado um total de 136 indivíduos tabagistas que poderiam apresentar DPOC ou não. Indivíduos com menor carga tabágica foram recrutados entre os alunos e pessoal de apoio da universidade. Também foram estudados indivíduos provenientes de dois ambulatórios: (1) do Programa de Controle do Tabagismo e (2) do Ambulatório de DPOC do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), sendo que os pacientes que recebiam tratamento no ambulatório por já terem o diagnóstico da DPOC não podiam ser ex-fumantes, ou seja, ainda fumavam na época do exame. Foi excluído da pesquisa qualquer indivíduo tabagista que apresentasse outra doença respiratória que não fosse bronquite crônica ou enfisema pulmonar. Esses indivíduos foram subdivididos em quatro grupos de acordo com a carga tabágica, que era calculada multiplicando o número de maços fumados por dia pelo número de anos no hábito tabágico. Assim, a pesquisa incluiu quatro grupos de tabagistas, de acordo com a carga tabágica: <20, 20-39, 40-59 e >60 maços/ano.

IV.3 – Instrumentação utilizada nos ensaios

IV.3.1 – Exames de espirometria

O exame de espirometria foi utilizado como padrão ouro para comparação de nossos resultados obtidos com a FOT, assim como, para análise das alterações de função pulmonar dos grupos de indivíduos da presente pesquisa.

Os parâmetros avaliados foram:

- Capacidade vital forçada em litros (CVF(L)),
- Capacidade vital forçada percentual do teórico (CVF(%)),
- Volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros (VEF₁(L)),
- Volume expiratório forçado no primeiro segundo percentual do teórico (VEF₁(%)),
- Índice de Tiffeneau medido (VEF₁/CVF),
- Relação fluxo expiratório forçado em 25-75% sobre a capacidade vital forçada (FEF/CVF).

Os equipamentos utilizados foram o *Vitatrace VT 130 SI* (Pró-médico, Rio de Janeiro, Brasil) e o *Collins/GS*, (Warren E. Collins, Inc., Massachusetts, EUA) ambos em circuito fechado. O técnico que realizou os exames espirométricos foi devidamente certificado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os exames eram realizados após o exame de oscilações forçadas e seguiram as orientações das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar de 2002 (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT, 2002).

IV.3.2 – Exames de oscilações forçadas

Na realização das medidas do método de oscilações forçadas (Figura 4), o paciente permanecia sentado, com a cabeça em posição neutra, utilizando um clipe nasal e respirando calmamente por meio de um bocal de silicone. O paciente sustentava as bochechas e a parte inferior do mento a fim de minimizar o *shunt* de vias aéreas superiores. A medida tinha início após um minuto de adaptação do indivíduo ao aparelho (Melo, 2000b; Oostveen *et al*, 2003). Então, eram realizadas três medidas de 16 segundos cada. Para que uma medida fosse aceita, sua função de coerência precisava ser maior que 0,90, como visto anteriormente (Faria *et al*, 2004c; Melo *et al* 2000a; Melo 2000b). Após a realização de três ensaios, os resultados eram processados de modo a obter a média, que era utilizada como resultado final.



Figura 4 – Ilustração da realização do exame de Oscilações Forçadas.

Os parâmetros avaliados foram:

- Curva de resistência do sistema respiratório,
- Curva de reatância do sistema respiratório,
- Resistência no intercepto (R_0),
- Resistência média (R_m),
- Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório (S),
- Frequência de ressonância (f_r),
- Reatância média (X_m),
- Complacência dinâmica ($C_{din,sr}$).

IV.4 – *Tamanho da amostra, processamento, apresentação dos dados e análise estatística*

Para determinação do tamanho amostral da presente pesquisa, foi utilizado o *software* MedCalc® 8.2 (Medicalc Software, Mariakerke, Bélgica), sendo baseado na diferença das médias observadas em estudos preliminares (Faria *et al* 2004b) e assumindo erros do tipo I e do tipo II de 5%. O tamanho da amostra mínimo obtido foi de 32 voluntários em cada grupo. No presente estudo, foram avaliados 34 voluntários em cada grupo, resultando em um total de 170 voluntários.

Os programas *Microcal^(TM) Origin® 6.0* (Microcal Software Inc, Northampton, USA) e *STATISTICA® 5.0 for Windows* (StatSoft Inc, Tulsa, USA) foram empregados na confecção dos gráficos e na realização das análises estatísticas.

A fim de determinar qual teste estatístico utilizar na nossa análise, foi utilizado o teste *Shapiro-Wilk's W test* para análise da normalidade da amostra. Quando as amostras obtiveram distribuição normal, foram utilizados os testes paramétricos *One-Way ANOVA* para análise entre os grupos, sendo realizado logo em seguida o teste de *Tukey HSD*, para comparar as múltiplas classes estudadas. Quando as amostras não obtiveram distribuição normal, foram utilizados os testes não-paramétricos *Kruskal-Wallis ANOVA*, *median test* para análise entre os grupos, e o teste *Mann-Whitney U test* para comparar as múltiplas classes. Foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

As correlações realizadas entre os parâmetros de oscilações forçadas e da espirometria com a carga tabágica foram realizadas no programa *Origin® 6.0*. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, que é a medida da relação entre duas características numéricas (Dawson & Trapp, 2003). As correlações podem ser classificadas em (Dawson & Trapp, 2003):

- Relação pequena ou inexistente: correlações entre 0 a 0,25 (ou -0,25);
- Relação razoável: correlações entre 0,25 a 0,50 (ou -0,25 a -0,50);
- Relação moderada a boa: correlações entre 0,50 a 0,75 (ou -0,50 a -0,75);
- Relação muito boa a excelente: correlações maiores do que 0,75 (ou -0,75).

Capítulo V

Resultados e Discussão

V.1 – *Resultados antropométricos*

A tabela 1 mostra a procedência dos voluntários, enquanto, na tabela 2, podemos observar os parâmetros antropométricos dos grupos estudados. Os parâmetros que apresentaram diferença estatística entre os grupos foram a idade ($p < 0,0001$) e a altura ($p < 0,03$). No caso da idade, esse fato pode ser facilmente compreendido considerando que indivíduos que têm carga tabágica pequena costumam ser mais jovens e que o aumento da carga tabágica depende diretamente do tempo.

Considerando a altura, observamos inicialmente que não ocorreu diferença entre o grupo controle e o grupo de menor carga tabágica. Foram observadas diferenças estatísticas entre o grupo de carga tabágica < 20 e os grupos de 20-39 e 40-59 maços-ano. Este fato não é relevante no presente estudo, conforme pode ser observado no item V.3.2.1, visto que, quanto maior a altura de um indivíduo, maior é o calibre das vias aéreas e menor a resistência.

Tabela 1 – Origem dos voluntários e pacientes utilizados no trabalho.

	Carga tabágica				
	Controle	<20 m.a.	20-39 m.a.	40-59 m.a.	>60 m.a.
Alunos / Pessoal da universidade	34	26	1	-	-
Programa Controle do Tabagismo	-	08	29	27	19
Ambulatório de DPOC	-	-	04	07	15

Tabela 2 - Medidas antropométricas dos grupos estudados.

	Grupo A Controle (n=34)	Grupo B <20 m.a. (n=34)	Grupo C 20-39 m.a. (n=34)	Grupo D 40-59 m.a. (n=34)	Grupo E >60 m.a. (n=34)	ANOVA p	Entre os grupos
H/M	15/19	16/18	10/24	12/22	18/16	-	-
Idade (anos)	42,3±15,3	33,3±10,8	48,9±7,4	55,4±9,9	59,6±9,6	p<0,0001	A-B-C-D,E
Peso (Kg)	63,8±11,6	68,9±14,1	60,6±11,3	65,0±14,3	69,4±17,3	ns	ns
Altura (cm)	164,5±9,0	168,1±7,5	161,4±9,0	162,0±8,9	165,3±9,1	p<0,013	B-C/B-D
Carga tabágica	-	7,3±5,4	29,1±5,6	47,6±5,3	92,8±35,7	-	-

Nas comparações entre grupos adjacentes o hífen indica alterações significativas.

H – homem / M - mulher

V.2 – Alteração dos parâmetros espirométricos com a carga tabágica

Na tabela 3, observamos o comportamento dos parâmetros espirométricos de acordo com o aumento da carga tabágica. De maneira geral, esses parâmetros apresentaram declínio significativo de acordo com a carga tabágica.

Os resultados descritos na tabela 3 são coerentes com trabalhos reportados anteriormente mostrando que o consumo de cigarro causa a aceleração de declínio anual da função pulmonar; existindo uma clara relação entre a inalação crônica de fumaça de cigarro e o desenvolvimento de doença obstrutiva da via aérea (Bohadana *et al*, 2004). A obstrução grave tem sido encontrada com o aumento da exposição em maços-ano (Bohadana *et al*, 2004).

Tabela 3 – Comportamento dos parâmetros espirométricos nos grupos estudados.

	Grupo A Controle	Grupo B <20 m.a.	Grupo C 20-39 m.a.	Grupo D 40-59 m.a.	Grupo E >60 m.a.	Entre os Grupos
CVF (L)**	3,9±1,0	4,3±0,8	3,5±0,7	3,1±0,8	2,9±0,8	A,B-C,D,E
CVF (%)*	106,6±17,2	105,6±13,6	108,0±15,9	97,7±20,4	88,9±20,5	A,B,C,D,E
VEF₁ (L)**	3,4±1,0	3,7±0,8	2,7±0,6	2,2±0,7	1,8±0,9	A,B-C,D,E
VEF₁ (%)**	109,9±17,7	106,1±14,1	98,9±17,3	85,0±23,6	66,8±28,8	A,B,C-D-E
VEF₁/CVF***	85,8±4,4	85,2±6,6	75,9±7,7	70,6±9,9	59,2±17,7	A,B-C-D-E
FEF/CVF***	105,3±26,0	94,5±27,8	66,3±22,7	52,5±23,9	39,3±28,9	A,B-C-D-E

*ANOVA $p < 0,0001$; **ANOVA $p < 0,000001$ e ***KW-ANOVA $p < 0,0001$. Nas comparações entre grupos adjacentes o hífen indica alterações significativas.

Assim como os resultado encontrados no presente trabalho, Kjeldgaard *et al* (1976), conforme descrito na seção de Revisão Teórica, encontraram redução dos parâmetros VEF₁(%) e VEF₁/CVF em grupos de fumantes com carga tabágica média de 20 a 48 maços-ano em relação ao não fumante, embora só tenha havido diferença estatística comparando o grupo não tabagistas com o grupo de

maior carga tabágica. Ashley *et al* (1975), mostraram diminuição dos valores de $VEF_1(\%)$ com o aumento da carga tabágica. No estudo citado, no grupo de 1-20 maços-ano houve apenas pequena diminuição desse parâmetro com a carga tabágica e esse declínio acentuava-se com o aumento da mesma. Estes resultados se assemelham aos encontrados na tabela 3. Esses resultados foram também semelhantes aos obtidos por Cosio *et al* (1977), que observaram declínio progressivo de VEF_1/CVF com o aumento do grau de comprometimento pulmonar e com o aumento da carga tabágica. Hayes *et al* (1979), demonstraram alterações em VEF_1/CVF na comparação entre um grupo controle e um grupo de tabagistas com diagnóstico de DPOC, porém, entre o mesmo grupo controle e o grupo de tabagistas assintomáticos não foi demonstrada diferença. Talvez a pequena idade do grupo de tabagistas (média de 29,9 anos) denote pequena carga tabágica, e que isto não tenha levado a um dano que a espirometria fosse capaz de detectar. Esses resultados foram semelhantes aos apresentados na tabela 3. Lãndsér *et al* (1982), observaram declínio de $VEF_1(L)$ significativo apenas entre o grupo não tabagista e o tabagista com consumo tabágico superior a 25 cigarros por dia, o que também observamos neste trabalho. Brochard *et al* (1987), não encontraram diferenças dos parâmetros espirométricos quando comparados não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas. Os autores associam este fato à presença de pequeno número de indivíduos na pesquisa, a não terem escolhido apenas fumantes e fumantes com maior consumo de cigarros e a uma carga tabágica média baixa, de 17 maços-ano. Resultados semelhantes são encontrados na tabela 3 entre o grupo controle e o grupo de menor carga tabágica. Coe *et al* (1989) encontraram redução dos parâmetros espirométricos $VEF_1(L)$, $VEF_1(\%)$, $CV(L)$ e VEF_1/CV em tabagistas em comparação com não-tabagistas. Quando a comparação foi feita

apenas entre os não-fumantes e os fumantes com menos de 45 anos (com carga tabágica de 24 maços-ano) não houve diferença entre os grupos. Na comparação entre o grupo de não-tabagistas e os tabagistas (com carga tabágica de 44 maços-ano) houve presença de obstrução do fluxo aéreo, resultados semelhantes aos descritos na tabela 3. Yang & Yang (2002), encontraram redução significativa dos parâmetros espirométricos VEF_1/CVF entre o grupo de não fumantes e o grupo de fumantes com carga tabágica média de 18,3 maços-ano; já nos parâmetros $CVF(L)$ e $VEF_1(L)$, não houve diferença estatística. Na tabela 3, nenhum parâmetro espirométrico encontra-se significativamente alterado no grupo de carga tabágica <20 em comparação ao grupo controle, o que é diferente do encontrado pelo estudo de Yang & Yang. Essa diferença pode ser explicada talvez pelo fato de que no nosso grupo de carga tabágica <20 , a carga tabágica média era de 7,3 maços-ano, diferente do estudo citado (18,3 maços-ano) o que talvez não tenha sido capaz de causar alterações no exame espirométrico. Verbank *et al* (2004), encontraram apenas alteração significativa de função respiratória entre o grupo controle e o grupo com carga tabágica média de 26 maços-ano nos parâmetros VEF_1/CVF , resultados semelhantes aos da tabela 3. Comparações com tabagistas com carga tabágica mais baixa não demonstraram diferenças significativas. Apesar de não ser o objetivo principal do estudo conduzido por Hogg *et al* (2004), que estudaram a história natural da obstrução em pequenas vias aéreas de pacientes com DPOC, foi demonstrada diminuição dos parâmetros $VEF_1(\%)$ e VEF_1/CVF , com o aumento da carga tabágica. Berger *et al* (2005), de modo similar aos nossos resultados, também não encontraram diferenças estatísticas nos parâmetros espirométricos entre o grupo controle e o grupo de menor carga tabágica (média de 21 maços-ano), composto por

tabagistas sem DPOC. Comparando, porém, com o grupo de maior carga tabágica (média de 42 maços-ano, tabagistas com DPOC), foi observada diferença estatística em relação ao grupo controle. De modo semelhante ao estudo citado anteriormente, o objetivo deste estudo não foi analisar o efeito da carga tabágica. As alterações espirométricas podem ser compreendidas considerando que o distúrbio fundamental da função pulmonar na DPOC resulta da diminuição da luz do brônquio pelo processo inflamatório e pela destruição parenquimatosa causando perda da tração radial e conseqüente estreitamento (West, 1996), conduzindo a obstrução predominantemente expiratória. Essa pode ser facilmente evidenciada pela espirometria, que mostra diminuição do VEF₁, do FEF_{25-75%} ou dos fluxos expiratórios máximos instantâneos determinados pela curva fluxo-volume (FEF_{máx}) (Bethlem, 2000). O risco de um fumante progredir para obstrução crônica de via aérea está associado ao rápido declínio do VEF₁ com a idade (Bohadana *et al*, 2004). O VEF₁ é, provavelmente, o parâmetro fisiológico mais importante na DPOC. Os fluxos expiratórios máximos retratam com fidelidade o curso da doença porque seu valor depende das duas principais alterações observadas: o aumento da resistência das vias aéreas, predominante no início do processo, na grande maioria dos casos, e a perda de elasticidade pulmonar, possivelmente predominante nas fases avançadas da maioria e nas fases iniciais de alguns indivíduos (Bethlem, 2000).

É importante ressaltar que não houve diferença estatística entre o grupo controle e o grupo de menor carga tabágica nos parâmetros espirométricos (tabela 3). Este fato ressalta a importância de analisarmos outras técnicas de medida de função pulmonar que permitam de maneira precoce, avaliar o dano

causado à mecânica respiratória de indivíduos tabagistas e, se possível, identificar a menor carga tabágica necessária para que esse fato ocorra.

V.3 – Alterações de impedância respiratória de acordo com a carga tabágica

V.3.1 – Curvas de impedância do sistema respiratório

A figura 5 descreve as curvas de resistência do grupo controle em comparação com os indivíduos tabagistas.

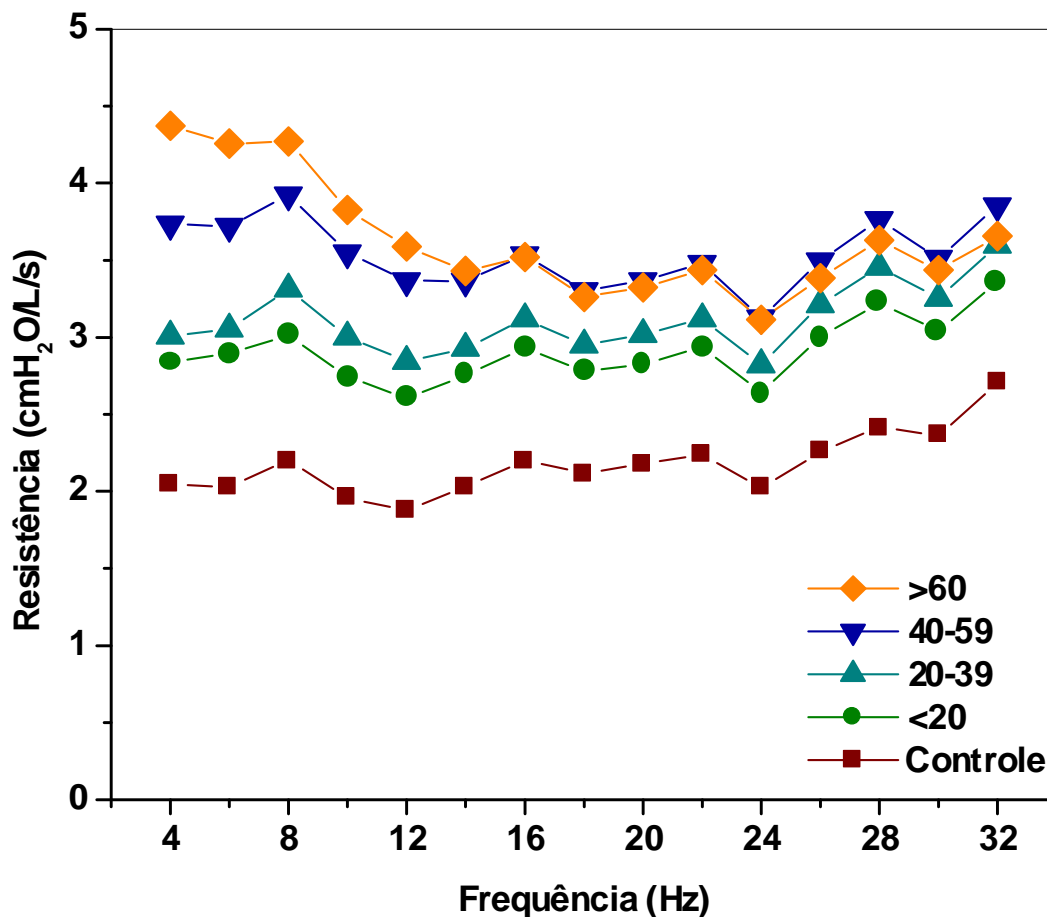


Figura 5 – Valores de resistência do grupo controle em comparação aos grupos de tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a..

Notamos que os valores de resistência do grupo controle são menores do que os dos tabagistas em toda a faixa de frequência. Esses resultados são semelhantes aos obtidos por Hayes *et al* (1979), Peslin *et al* (1981), Coe *et al* (1989) e Lãndsér *et al* (1982). Ficou caracterizado também nessa figura que a resistência aumenta com o aumento da carga tabágica. No trabalho de Coe *et al* (1989), o objetivo era o de observar o efeito do cigarro nas alterações de resistência respiratória com o aumento da idade. Para isso, o grupo de tabagistas foi dividido em idade inferior a 45 anos e superior a 45 anos, sendo que as respectivas cargas tabágicas foram de 24 e 44. O gráfico representativo com as curvas de resistência do grupo controle e dos dois grupos de tabagistas apresentou alterações semelhantes às descritas na figura 3. Em indivíduos de maior carga tabágica, foram observados valores de resistência maiores do que os de menor carga tabágica que, por sua vez, foram maiores do que o grupo controle. Esses resultados foram coerentes também com os resultados de Di Mango *et al* (2006), que observaram aumento dos valores de resistência em portadores de DPOC classificados de acordo com o grau de obstrução. Estes resultados confirmam os dados preliminares obtidos pelo nosso grupo em um estudo piloto (Faria *et al* (2004c)).

A figura 6 descreve o comportamento da curva de reatância com o aumento da carga tabágica. Os valores de reatância se tornaram mais negativos com o aumento da carga tabágica. Valores de reatância mais negativos em tabagistas em comparação ao grupo controle também foram encontrados por Hayes *et al* (1979) e Lãndsér *et al* (1982). Resultados semelhantes também foram encontrados por Di Mango *et al* (2006) analisando indivíduos portadores de DPOC. Segundo Coe *et al* (1989), valores mais negativos de reatância estão

ligados a maiores não-homogeneidades do sistema respiratório. Com isso podemos supor que o aumento da carga tabágica introduz não-homogeneidades ao sistema respiratório. Estes resultados confirmam observações preliminares efetuadas por nosso grupo (Faria *et al*, 2004c).

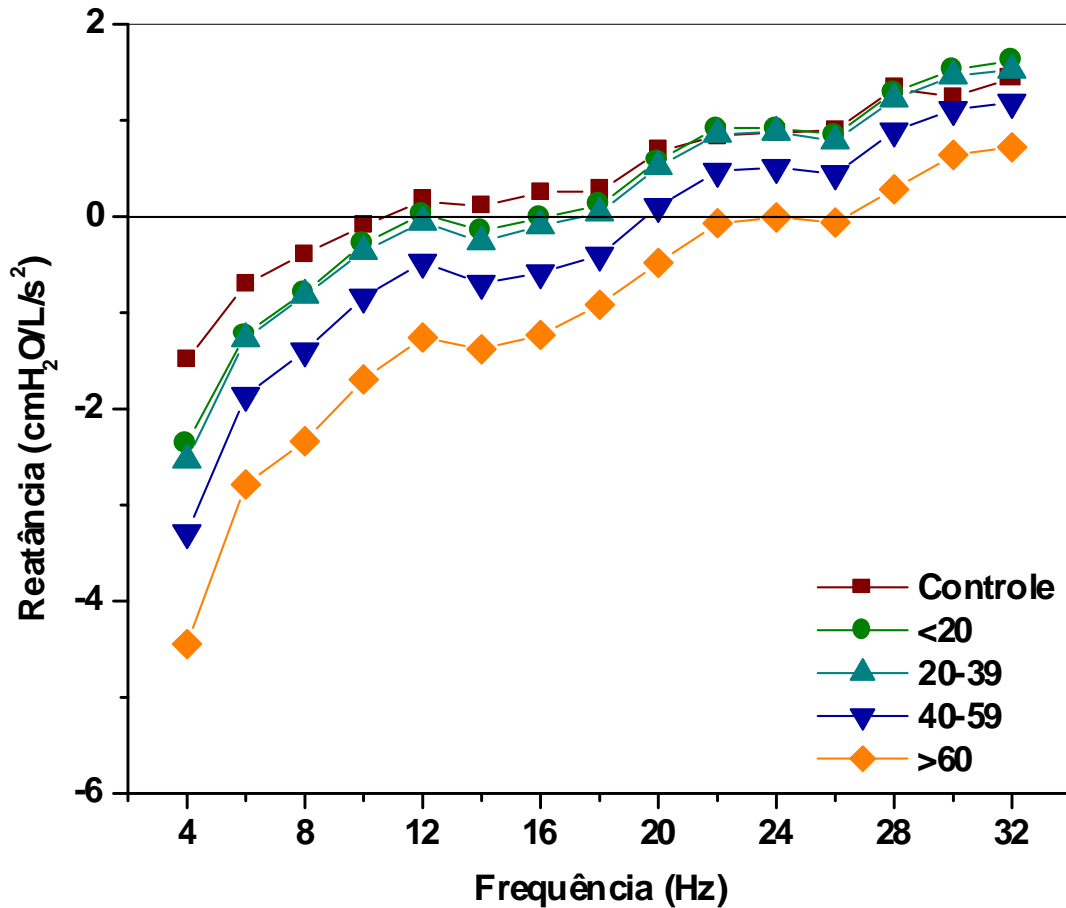


Figura 6 – Valores de reatância do grupo controle em comparação aos grupos de tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a..

V.3.2 – Propriedades resistivas do sistema respiratório

V.3.2.1 – Resistência extrapolada ao intercepto (R0)

Na figura 7, observamos o comportamento do parâmetro R0 no grupo controle em comparação aos indivíduos tabagistas. Houve aumento significativo de R0 com o aumento da carga tabágica (K-W ANOVA, $p < 0,00001$). Quando foram feitas as comparações entre os grupos, foi observada diferença significativa entre o grupo controle e todos os grupos de tabagistas. Cabe ressaltar que a elevação não foi significativa apenas entre o grupo de carga tabágica média <20 e o 20-39 m.a..

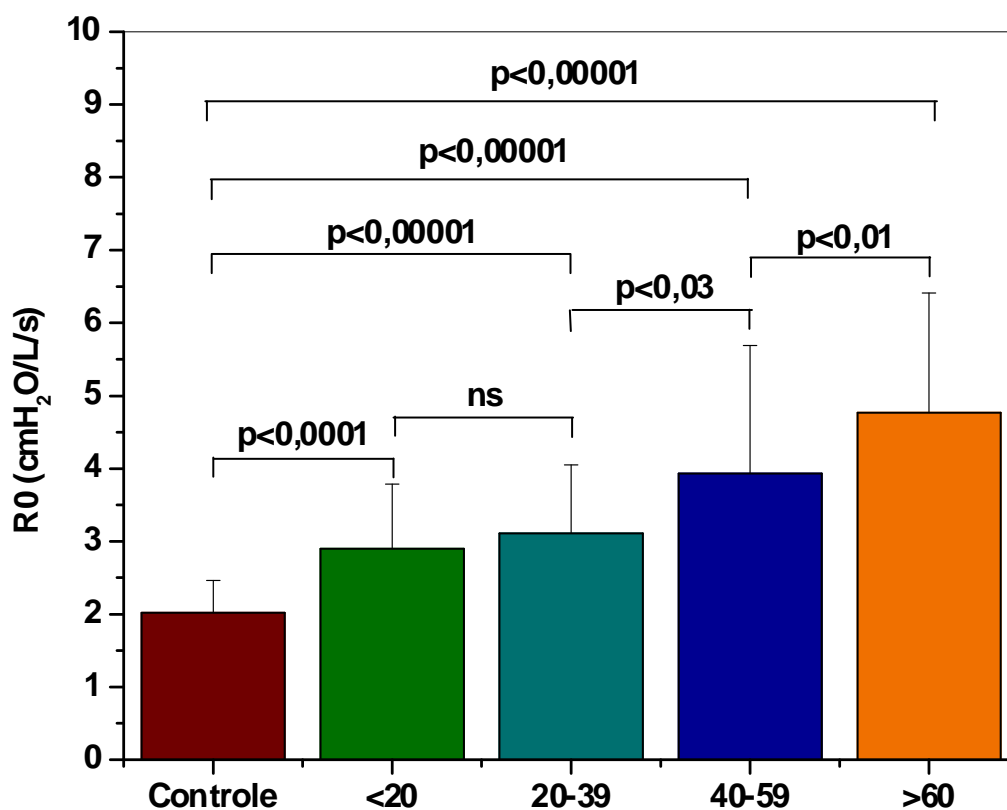


Figura 7 – Valores médios e desvios padrão de R0 do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a..

O tabagismo introduz uma série de alterações brônquicas, incluindo edema e inflamação da mucosa, hipertrofia das glândulas mucosas com hipersecreção de muco, hipertrofia dos músculos lisos e fibrose da parede brônquica ou nas forças estáticas (destruição da tração radial dos alvéolos, diminuição do recolhimento do pulmão, etc.) e dinâmicas (compressão dinâmica) que agem sobre elas (Palombini *et al*, 2001; Tarantino, 2002; Bohadana, *et al* 2004; Barnes, 2004; Cosio Pasqueras & Cosio, 2001), fatores que resultam em obstrução ao fluxo aéreo. Esses fatores podem explicar o aumento de R0 em tabagistas em comparação ao grupo controle. Valores de R0 aumentados em indivíduos tabagistas em comparação a não tabagistas já foram reportados por Hayes *et al* (1979), Peslin *et al* (1981), Brochard *et al* (1987) e Coe *et al* (1989). Resultados preliminares deste estudo (Faria *et al* 2004a e 2004c), observaram R0 aumentado significativamente com o aumento da carga tabágica, mas esse aumento ainda não era significativo entre o grupo controle e os grupos de menor carga tabágica (<20 e de 20-39 m.a.), talvez devido ao pequeno número de indivíduos, por se tratar de um estudo inicial. Em estreita concordância com os resultados da figura 5, Di Mango *et al* (2006) encontraram valores de R0 significativamente maiores em portadores de DPOC em comparação ao grupo controle, sendo que esse aumento foi proporcional ao grau de obstrução. Yang & Yang (2002), encontraram aumento significativo de Rsr em fumantes com carga tabágica de 18,3, semelhantes ao encontrado em nossos estudos, onde indivíduos com carga tabágica <20 tiveram alteração significativa quando comparados ao grupo não tabagistas.

É importante notar que já existe diferença estatística entre o grupo controle e o grupo de menor carga tabágica. Resultados semelhantes foram encontrados

por Peslin *et al* (1981), comparando a resistência de indivíduos não tabagistas com tabagistas com carga tabágica de 8,7 maços-ano. Coe *et al* (1989), estudando não tabagistas e tabagistas com carga tabágica média de 24 maços-ano, observaram aumento não significativo de R6 (resistência do sistema respiratório em 6Hz), mas, quando comparado com o grupo de tabagistas com carga tabágica média de 44 maços-ano, houve aumento significativo de R6. Elevações não significativas de resistência em indivíduos tabagistas em comparação a não tabagistas também foram encontradas por Hayes *et al* (1979). Talvez o pequeno número de indivíduos tabagistas em cada pesquisa, 12 no primeiro (Coe *et al* 1989) e 15 no segundo (Hayes *et al* 1979), possa explicar esses resultados. Lãndsér *et al* (1982) também não encontraram diferença entre não tabagistas e tabagistas que fumavam até 25 cigarros por dia e tabagistas que fumavam mais de 25 cigarros por dia.

Hogg *et al* (2004a), mostraram que a progressão da DPOC estava associada com alterações inflamatórias e espessamento da parede da via aérea. Essas alterações deterioraram a função pulmonar avaliada pelos parâmetros $VEF_1\%$ e VEF_1/CVF , que era acompanhado pelo aumento do número de maços-ano. Esses resultados confirmam os resultados da figura 7, onde há um aumento de R0 provocado por essas alterações, o que leva a alteração de fluxos e capacidades pulmonares.

Existem evidências de que mudanças inflamatórias nas pequenas vias aéreas apresentam contribuição importante para as mudanças funcionais vistas na obstrução crônica da via aérea induzida pelo cigarro (Bohadana *et al* 2004). Estas alterações inflamatórias poderiam explicar os resultados descritos na figura 7.

Resultados encontrados na figura 5 contrariam Lãndsér *et al* (1982), onde foi relatado que a FOT apresentava pouca sensibilidade para detectar os efeitos do tabagismo na função respiratória.

V.3.2.2 – Resistência média (R_m)

A R_m aumenta progressivamente com o aumento da carga tabágica, como pode ser observado na figura 8 (K-W ANOVA, $p < 0,0001$). Valores significativamente aumentados de R_m em tabagistas normais ao exame de espirometria, em comparação a não tabagistas também foram encontrados por Faria *et al* (2005b e 2005c). Nos trabalhos citados, o objetivo era de avaliar alterações precoces de mecânica ventilatória em tabagistas com laudo espirométrico normal e com obstrução leve ao fluxo aéreo. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por Di Mango *et al* (2006) em pacientes portadores de DPOC, onde a R_m aumentava significativamente de acordo com o aumento do grau de obstrução. Peslin *et al* (1985) observaram elevação significativa de resistência média em indivíduos portadores de DPOC em comparação ao grupo controle.

Mais uma vez, nossos resultados contrariam a afirmação de Lãndsér *et al* (1982), indicando que a FOT apresenta sensibilidade suficiente para detectar os efeitos deletérios do tabagismo na função respiratória.

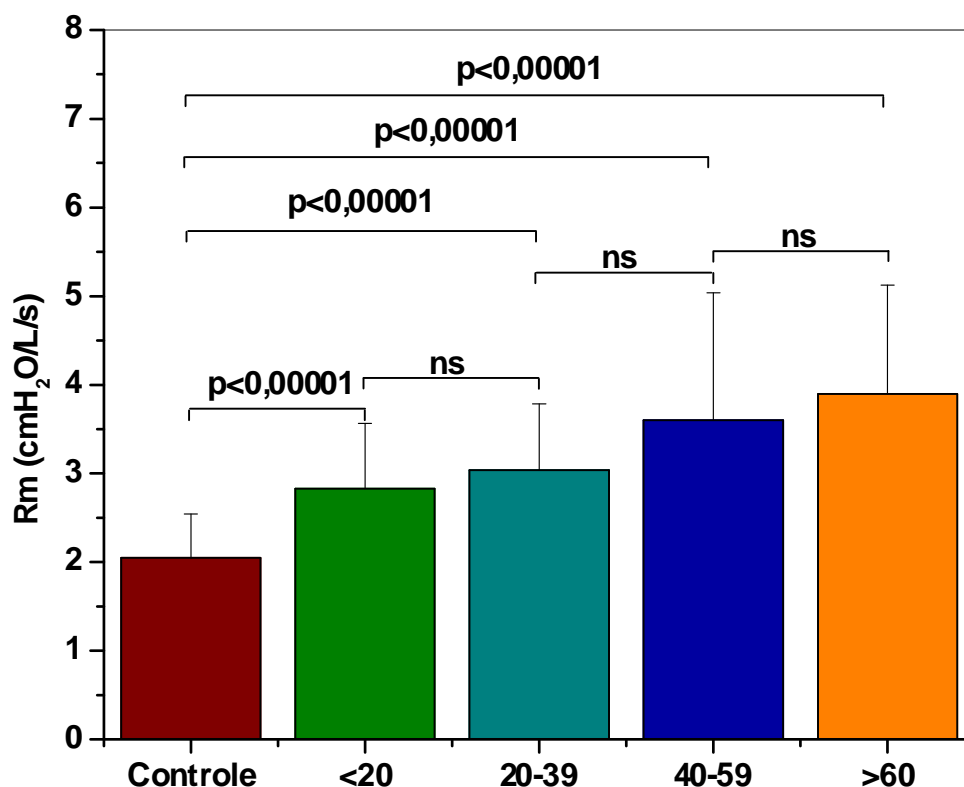


Figura 8 – Valores médios e desvio padrão de Rm do grupo controle em comparação com tabagistas.

V.3.2.3 – Inclinação do componente resistivo da impedância (S)

A influência da carga tabágica no componente resistivo da Impedância (S) pode ser vista na figura 9. O tabagismo introduz não-homogeneidades ao sistema respiratório, de maneira proporcional ao aumento da carga tabágica (K-W ANOVA, $p < 0,0001$). Resultados semelhantes foram encontrados por Di Mango *et al* (2006) com indivíduos portadores de DPOC, onde o componente se tornou significativamente mais negativo de acordo com o aumento do grau de obstrução. O resultado foi coerente com o encontrado por Peslin *et al* (1985), onde o sistema respiratório de fumantes foi significativamente mais não-homogêneo do que o sistema respiratório dos indivíduos do grupo controle. Valores significativamente

mais negativos de S foram encontrados por Faria *et al* (2004a) em tabagistas, e essa diminuição era proporcional ao aumento da carga tabágica. Estes resultados foram também semelhantes aos encontrados por Faria *et al* (2004b) avaliando alterações precoces do tabagismo, onde foram observados valores mais negativos de S de acordo com aumento do grau de obstrução ao fluxo aéreo, embora apresentando alterações não significativas.

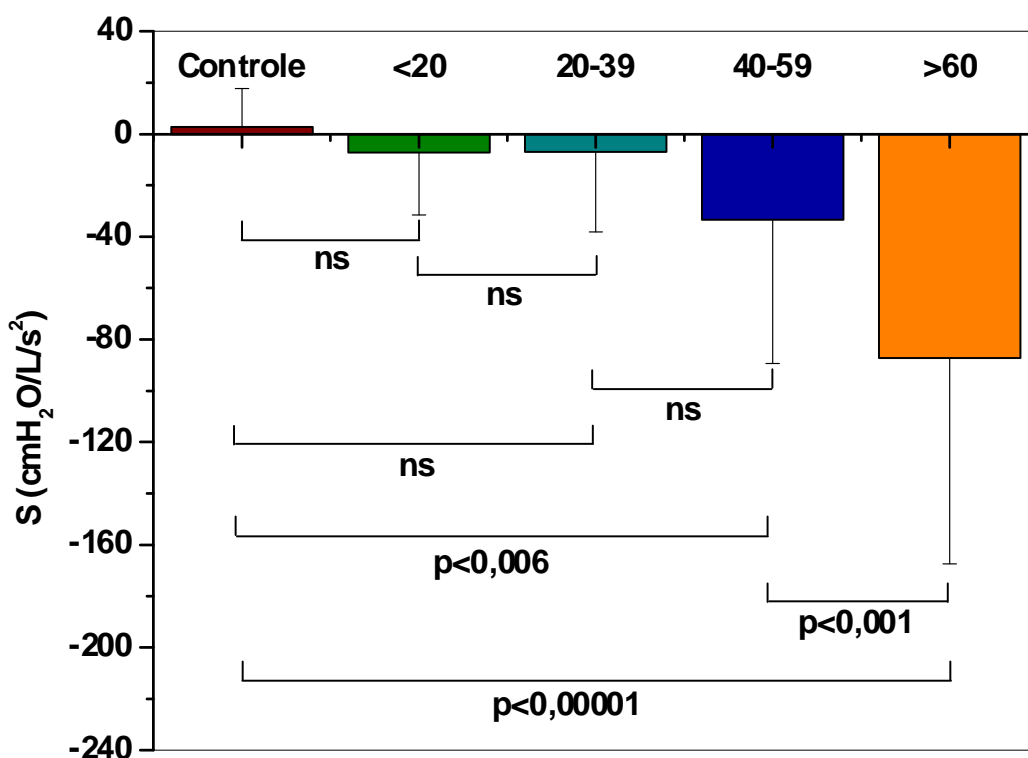


Figura 9 – Valores médios e desvio padrão de S do grupo controle em comparação com tabagistas.

V.3.2.4 – Correlações das propriedades resistivas com a carga tabágica

As correlações das propriedades resistivas com a carga tabágica são descritas na tabela 4. O parâmetro R0 apresentou relação razoável com a carga tabágica. O parâmetro Rm apresentou pequena relação com a carga tabágica. Já

o parâmetro S, foi o que apresentou melhor relação com a carga tabágica, uma relação de moderada a boa.

Tabela 4 – Análise da correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância da correlação (p) das propriedades resistivas do sistema respiratório em relação à carga tabágica.

	R0 (cmH ₂ O/L/s)	Rm (cmH ₂ O/L/s)	S (cmH ₂ O/L/s ²)
r	0,48	0,34	-0,55
r^2	0,23	0,12	0,30
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Quanto ao coeficiente de determinação, podemos observar em ordem crescente que, 12% da elevação de Rm era devido à carga tabágica, no parâmetro R0, esse valor era de 23%, enquanto no S, o valor encontrado foi de 30%. Cabe também ressaltar que todas as correlações foram amplamente significativas ($p < 0,0001$).

Esses resultados corroboram os encontrados nos gráficos anteriores, onde observamos a piora dos parâmetros com o aumento da carga tabágica. As correlações revelam estreita ligação entre os efeitos deletérios do tabagismo e piora das propriedades resistivas do sistema respiratório. É interessante ressaltar que nossos resultados contrariam Peslin *et al* (1981), onde foi afirmado que, ao contrário dos fluxos máximos, os índices de oscilações forçadas não se

correlacionavam com o consumo de cigarros expressos em maços-ano. Uma possível explicação para essa diferença decorre do fato de que, em seu trabalho, Peslin *et al* (1981), analisaram um grupo de tabagistas com carga tabágica média de 8,7 maços-ano, enquanto em nosso trabalho foram analisados quatro grupos de tabagistas com cargas tabágicas médias que variavam de 7,3 a 92,8 maços-ano. A faixa de variação empregada no presente trabalho é muito mais extensa, implicando em alterações mais relevantes.

V.3.3 – *Propriedades reativas do sistema respiratório*

V.3.3.1 – *Reatância média (X_m)*

Na figura 10, notamos valores significativamente menores (K-W ANOVA, $p < 0,0001$) de X_m com o aumento da carga tabágica. Na análise entre os grupos, os resultados foram significativos apenas quando comparados o grupo controle e os dois grupos de maior carga tabágica e também quando comparados os dois grupos de maior carga tabágica entre si.

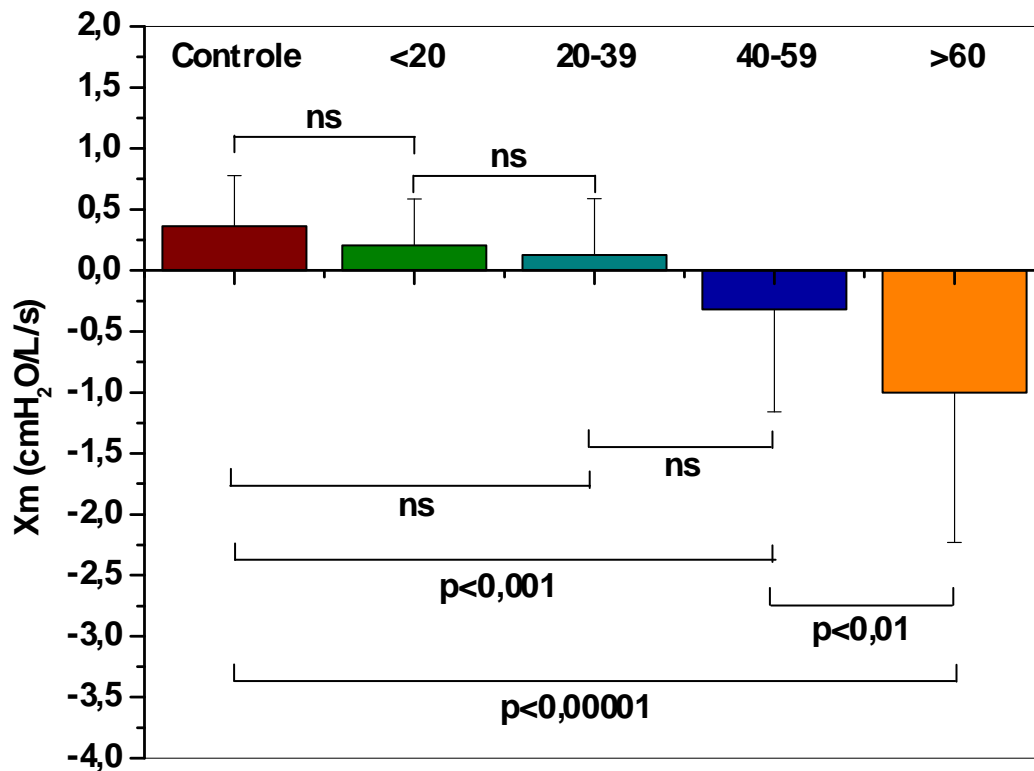


Figura 10 – Valores médios e desvio padrão de X_m do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a..

Estes resultados são coerentes com as alterações decorrentes do tabagismo discutidas anteriormente, que tornam a complacência dinâmica diminuída e o sistema respiratório não homogêneo em indivíduos tabagistas. Di Mango *et al* (2006) também encontraram a X_m significativamente menor com o aumento do grau de obstrução em indivíduos portadores de DPOC.

V.3.3.2 – Complacência dinâmica do sistema respiratório ($C_{din,sr}$)

A complacência dinâmica diminui (K-W ANOVA, $p<0,0001$) com o aumento da carga tabágica (figura 11). Resultados similares foram relatados por Hayes *et*

al (1979). Estes resultados confirmam observações preliminares efetuadas por nosso grupo (Faria *et al* 2004a; 2004c).

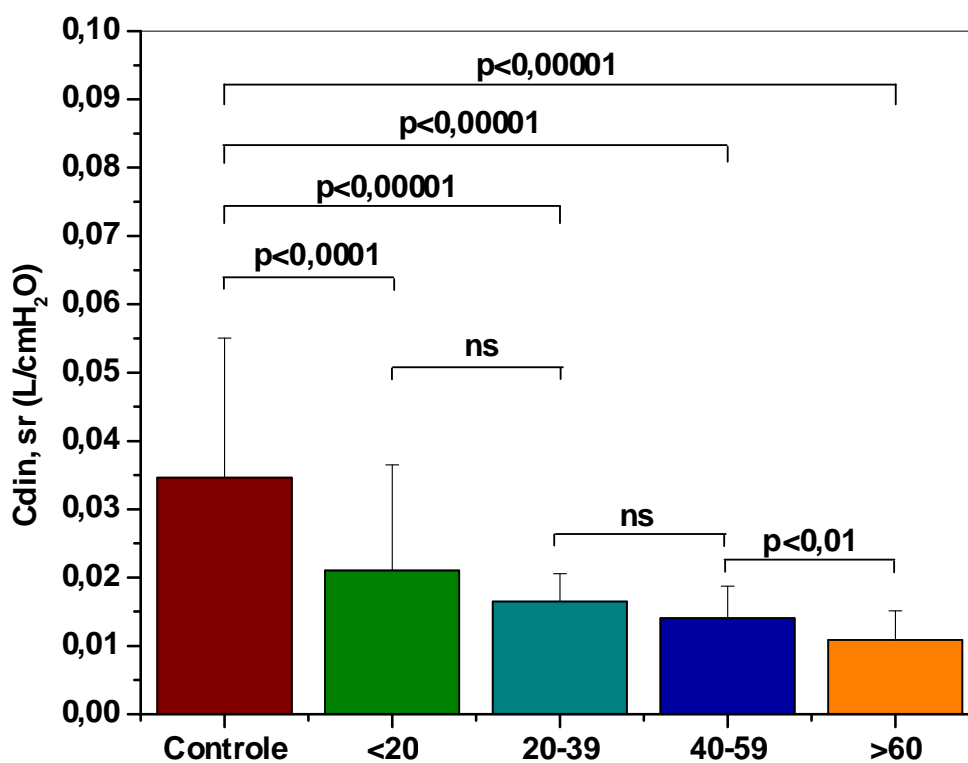


Figura 11 – Valores médios e desvio padrão de Cdin,sr do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a..

Di Mango *et al* (2006) encontraram complacências dinâmicas diminuídas em portadores de DPOC em comparação ao grupo controle, redução proporcional ao grau de obstrução ao fluxo aéreo. Comportamento coerente com o relatado por Peslin *et al* (1985) comparando portadores de DPOC e indivíduos normais.

Nos pulmões, a elastina é uma proteína importante para o suporte das paredes dos alvéolos. Essa proteína é protegida pela alfa1-antitripsina que neutraliza a elastase dos neutrófilos. Quando ocorre inflamação, semelhante à que ocorre quando o pulmão entra em contato com a fumaça do cigarro há

diminuição na quantidade de alfa1-antitripsina, aumentando a elastase, induzindo a deterioração da elastina (Scanlan *et al*, 2000). Nas doenças obstrutivas, embora o ar penetre com facilidade mesmo nas zonas afetadas, a capacidade do pulmão de se distender está muito reduzida devido ao seu baixo índice de complacência dinâmica (Tarantino, 2002). Essas explicações podem justificar as alterações encontradas na figura 11.

Niewoehner *et al* (1974) sugeriram que um dos exames capazes de detectar anormalidades sutis em fumantes jovens seria a complacência dinâmica, e que essas mudanças seriam interpretadas como reflexo de lesões patológicas de vias aéreas periféricas. Estes autores encontraram associação entre o cigarro e as mudanças patológicas nas vias aéreas periféricas de fumantes jovens com carga tabágica média de 20,1 maços-ano. Nossos resultados confirmam essa suposição, visto que houve diminuição significativa da complacência dinâmica quando comparado o grupo controle ao grupo de menor carga tabágica (mais jovem). Essas alterações podem ser precursoras de alterações mais graves e irreversíveis. A identificação destas alterações em uma fase onde as mesmas ainda podem ser reversíveis representa um fator muito promissor, ressaltando o elevado potencial deste parâmetro em ajudar a prevenir o desenvolvimento da DPOC.

V.3.3.3 – *Freqüência de ressonância*

Na figura 12, observamos aumento significativo (K-W ANOVA, $p < 0,0001$) da fr de acordo com o aumento da carga tabágica. Di Mango *et al* (2006)

encontraram fr aumentada em indivíduos portadores de DPOC de acordo com o grau de obstrução, embora sem alterações significativas.

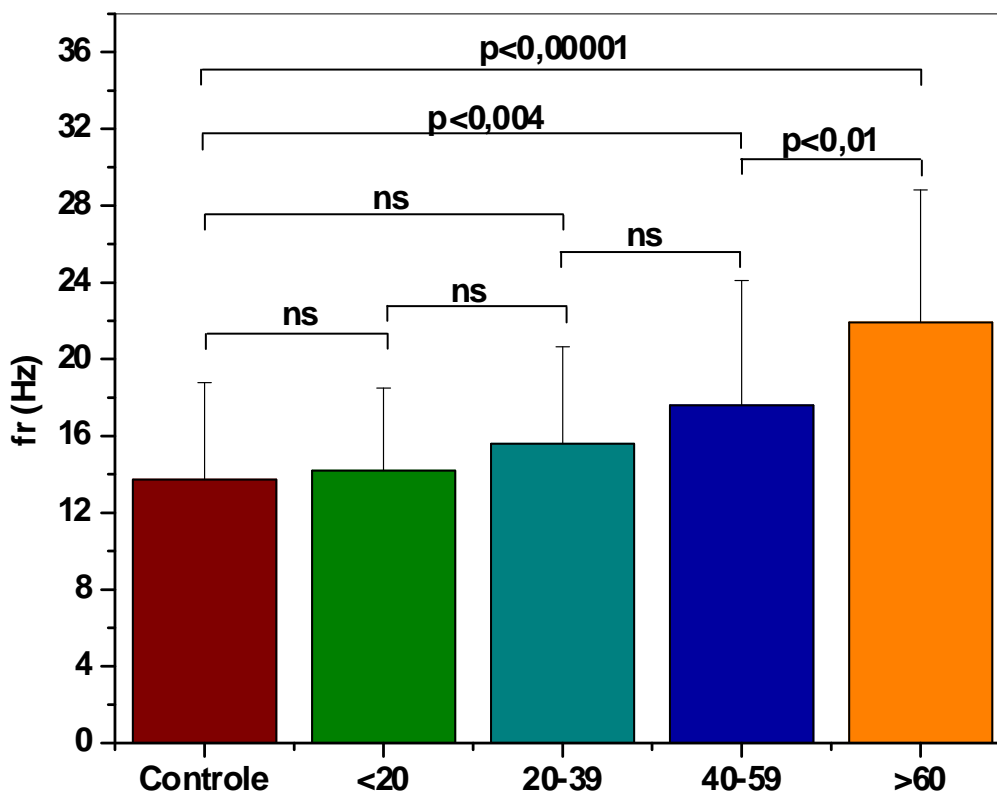


Figura 12 – Valores médios e desvio padrão de fr do grupo controle em comparação com tabagistas classificados de acordo com a carga tabágica em <20 m.a., 20-39 m.a., 40-59 m.a., e >60 m.a..

Resultados semelhantes foram obtidos por Brochard *et al* (1987) que encontraram aumento não significativo de fr em ex-tabagistas e tabagistas em comparação ao grupo controle. Já Hayes *et al* (1979), encontraram fr aumentada significativamente quando compararam não tabagistas com tabagistas e não tabagistas com portadores de DPOC. Nesse mesmo trabalho, os autores

ressaltam que esse é um parâmetro sensível para as alterações em indivíduos tabagistas.

O mesmo resultado foi encontrado por Coe *et al* (1989). No estudo citado a f_r aumentou de maneira significativa em tabagistas em comparação aos não tabagistas. Resultados semelhantes aos obtidos por Peslin *et al* (1985), que encontrou f_r aumentada significativamente em portadores de DPOC em comparação a um grupo controle. Resultados preliminares produzidos pelo nosso grupo, com um número menor de indivíduos, são coerentes com os resultados encontrados (Faria *et al* 2005a e 2005b).

V.3.3.4 – Correlações entre as propriedades reativas e a carga tabágica

As correlações entre as propriedades reativas e a carga tabágica são apresentadas na tabela 5. Os parâmetros X_m e f_r apresentaram correlação de moderada a boa. A correlação do parâmetro $C_{din,sr}$ apresentou-se razoável. Cabe também ressaltar que todas as correlações foram amplamente significativas ($p < 0,0001$).

Os coeficientes de determinação por ordem crescente foram: 14% da diminuição da $C_{din,sr}$ foram determinados pela carga tabágica; na f_r , 25% de sua elevação e na X_m , 30% de sua diminuição foram determinadas pela carga tabágica.

Esses resultados corroboram os encontrados nos gráficos apresentados nas figuras 10, 11 e 12, onde observamos que o sistema respiratório mostrou-se mais não homogêneo com o aumento da carga tabágica, revelando estreita ligação

entre os efeitos deletérios do tabagismo e as propriedades reativas do sistema respiratório.

Mais uma vez, nossos resultados contrariam a afirmativa de Peslin *et al* (1981), onde foi ressaltado que os índices de oscilações forçadas não se correlacionavam significativamente com o consumo de cigarros expressos em maços-ano. Ressaltamos, mais uma vez, que em seu trabalho Peslin *et al* (1981) analisaram um grupo de tabagistas com carga tabágica média de 8,7 maços-ano, enquanto em nosso trabalho foram analisados quatro grupos de tabagistas com cargas tabágicas médias que variavam de 7,3 a 92,8 maços-ano.

Tabela 5 – Análise da correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância da correlação (p) das propriedades reativas do sistema respiratório em relação à carga tabágica.

	fr (Hz)	Cdin,sr (ml/cmH ₂ O)	Xm (cmH ₂ O/L/s)
r	0,50	-0,37	-0,55
r^2	0,25	0,14	0,30
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Capítulo VI

Conclusões

O aumento da carga tabágica introduz alterações nas propriedades resistivas do sistema respiratório. R_0 e R_m aumentam, sendo que S se reduz.

As propriedades reativas do sistema respiratório também sofrem alterações deletérias determinadas pela carga tabágica. A_{fr} aumenta e X_m e $C_{din,sr}$ se reduzem.

Esse efeito é proporcional ao aumento da carga tabágica (conforme observado nos resultados de correlação e coeficientes de determinação).

Os parâmetros R_0 , R_m e $C_{din,sr}$ apresentaram alterações significativas considerando o grupo de menor carga tabágica (média de 7,3 maços-ano).

Isso indica que a Técnica de Oscilações Forçadas pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico precoce das alterações associadas ao tabagismo, contribuindo para prevenir o desenvolvimento da DPOC.

Capítulo VII

Referências Bibliográficas

- Amigo, H., Erazo, M., Oyarzún, M., Bello, S., Peruga, A. "Smoking and chronic obstructive pulmonary disease: attributable risk determination." *Rev Méd Chile* 134:1275-1282, 2006.
- Ashley, F, Kannel, W.B., Sorlie, P.D., Masson, R. "Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality – The Framingham Study." *Annals of International Medicine* 82:739-745, 1975.
- Barnes, P.J. "Small airways in COPD." *N Engl J Med* 350(26):2635-2637, 2004.
- Beck, G.J., Doyle, C.A., Schacher, E.N. "Smoking and lung function." *Am Rev Respir Dis* 123:149-455, 1981.
- Berger, P., Perot, V., Desbarat, P., Tunon-de-Lara, J.M., Martham, R., Laurent, F. "Airway wall thickness cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment." *Radiology* 235:1055-1064, 2005.
- Bethlem, N. *Pneumologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
- Bjartveit, K., Tverdal, A. "Health consequences of smokig 1-4 cigarettes per day." *Tobacco Control* 14:315-320, 2005.

Bohadana, A., Teculescu, D., Martinet, Y. "Mechanisms of chronic obstruction in smokers." *Resp Med* 98:139-151, 2004.

Brochard, L., Pelle, G., De Palmas, J., Brochard, P., Carre, A., Lorino, H., Half, A. "Density and Frequency Dependence of Resistance in Early Airway Obstruction." *Am Rev Resp Dis* 135:579-594, 1987.

Burrows, B., Knudson, R.J., Cline, M.G., Lebowitz, M.D. "Quantitative Relationships between cigarette smoking and ventilatory function." *Am Rev Respir Dis* 115:195-205, 1977.

Campos, H.S. "O preço da DPOC." *Pulmão RJ* 13(1):5-7, 2004.

Cavalcanti J.V., Lopes A.J., Jansen J.M., Melo P.L. "Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by forced oscillation technique." *Resp Med* 100:2207-2219, 2006.

Coe, C.I., Watson A., Joyce H., Pride N.B. "Effects of smoking on changes in respiratory resistance with increasing age." *Clin Sci* 76:487-494, 1989.

Cosio, M., Ghezzi, H., Hogg, J.C., Corbin, R., Loveland, M., Dosman, J., Macklem, P.T. "The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests." *N Engl J Med* 298:1277-1281, 1977.

Cosio Pasqueras M.G., Cosio, M.G. "Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease." *Eur Respir J* 18 (suppl.34):41s-49s, 2001.

Crapo, R.O., Jensen, R.L., Hargreave, F.E. "Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum." *Eur Resp J* 21 (suppl.41):19s-28s, 2003.

Dawson, B., Trapp, R.G. *Bioestatística Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, 3ª ed, 2003.

Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial, 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Edinburgo, Escócia, 2000.

Di Mango, A.M.T.G., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L. "Changes in respiratory mechanics with increasing degree of airway obstruction in COPD: Detection by forced oscillation technique." *Resp Med* 100(3):399-410, 2006.

DuBois, AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess Jr. BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 8:587-594, 1956

Fabricius, P., Scharling, H., Løkke, A., Vestbo, J., Lange, P. "Exhaled CO, a predictor of lung function?" *Resp Med* 101:581-586, 2007.

Fagerström, K. "Epidemiologia do Fumo: Conseqüências na Saúde e Benefícios da Cessação." *Drugs* 62 (suppl.2):1-9, 2002.

Faria, A.C.D., Costa, A.A., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L. “Efeito da carga tabágica sobre a resistência total, não-homogeneidade e complacência dinâmica do sistema respiratório.” *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol.30, supl.3, p.S70, Novembro de 2004.(a)

Faria, A.C.D., Costa, A.A., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L. “Alterações precoces nas propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório decorrentes do tabagismo.” *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol.30, supl.3, p.S69-S70, Novembro de 2004.(b)

Faria, A.C.D., Costa, A.A., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L., “Influência da Carga Tabágica nas Propriedades Resistivas e Reativas do Sistema Respiratório.” Anais do III Congresso Latino-Americano de Engenharia Biomédica, Brasil, Setembro de 2004. CD-ROM.(c)

Faria, A.C.D., Costa, A.A., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L. “Efeito da carga tabágica sobre a frequência de ressonância do sistema respiratório.” Anais do V Congresso Brasileiro de Asma, X Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, I Congresso Brasileiro de DPOC, I Congresso Brasileiro de Tabagismo, pp.86-87, 2005.(a)

Faria, A.C.D., Costa, A.A., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L. “Alterações precoces de frequência de ressonância e resistência média do sistema respiratório.” Anais do V Congresso Brasileiro de Asma, X Congresso de

Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, I Congresso Brasileiro de DPOC, I Congresso Brasileiro de Tabagismo, pp.87, 2005.(b)

Faria, A.C.D., Costa, A.A., Lopes, A.J., Jansen, J.M., Melo, P.L. "Mecânica respiratória de indivíduos tabagistas com exames espirométricos normais e com obstrução leve." *Pulmão RJ* 14(2):118-122, 2005.(c)

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intlId=1149&translated=1>. Acessado em Janeiro de 2008.

Hayes, D.A., Pimmel, R.L., Fullton, J.M., Bromberg, P.A. "Detection of Respiratory Mechanical Dysfunction by Forced Random Noise Impedance Parameters." *Am Rev Resp Dis* 120:1095-1099, 1979.

Hogg, J.C., Chu, F., Utokapach, S., Woods, R., Elliott, W.M., Buzato, L., Cherniack, R.M., Rogers, R.M., Scirba, F.C., Coxson, H.O., Paré, P.D. "The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease." *N Engl J Med* 350(26):2645-2653, 2004.

Hunninghake, G.W., Crystal, R.G. "Cigarette smoking and lung destruction – Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers." *Am Rev Resp Dis* 128:833-838, 1983.

INCA - Instituto Nacional de Câncer, <http://www.inca.gov.br/tabagismo>. Acessado em março de 2004.

Jansen, J.M. "Classificação da Síndrome Obstrutiva Brônquica – Uma proposta estatística." Rio de Janeiro, RJ: Universidade Federal Fluminense; 32 pp., 1994.

Jansen, J.M., Peslin, R., Bohadana, A.B., Racineux, .L. "Usefulness of forced expiration slope ratios for detecting mild airway abnormalities." *Am Rev Resp Dis* 122:221-230, 1980.

Kjeldgaard, J.M., Hyde, R.W., Speers, D.M., Reichert, W.W. "Frequency dependence of total respiratory resistance in early airway disease." *Am Rev Resp Dis* 114:501-508, 1976.

Làndsér, F. J., Clément J., Van de Woestijne, K.P. "Normal values of Total Respiratory Resistance and Reactance Determined by Forced Oscillations: Influence of Smoking." *Chest* 81(5):586-590, 1982.

Løkke, A., Lange, P., Sharling, H., Fabricius, P., Vestbo, J. "Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population." *Thorax* 61:935-939, 2006.

MacLeod, D., Birch, M. "Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods." *Med Biol Eng Comput* 39:505-516, 2001.

Melo P.L., Werneck M.M., Gianella-Neto, A. "Avaliação da mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas." *J Pneumol* 26(4):194-206, 2000.(a)

Melo P.L. "New impedance spectrometer for scientific and clinical studies on the respiratory system." *Rev Sci Instrum* 71(7):2867-2872, 2000.(b)

Melo P.L., Lemes L.N.A. "Instrumentation for the analysis of respiratory system disorders during sleep: Design and application." *Rev Sci Instrum* 73(11):3926-3932, 2002.

Nagels, J., Lãndsér, F.J., Van Der Linden, L., Clemént, J., Van de Woestijne, K.P. "Mechanical properties of lungs and chest wall during spontaneous breathing." *J Appl Physiol* 49(3):408-416, 1980.

Navajas, D., Farré, R. "Forced oscillation technique: from theory to clinical applications." *Monaldi Arch Chest Dis* 56(6):555-562, 2001.

Niewoehner, D.E., Kleinerman, J., Rice, D.B. "Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers." *N Engl J Med* 291:755-758, 1974.

Oostveen, E., MacLeod, D., Lorino, H., Farré, R., Hantos, Z., Desagek, K., Marshal, F. "The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments." *Eur Respir J* 22:1026:1041, 2003.

- Palombini, B.C., Poro, N.S., Araújo, E., Godoy, D.V. de *Doenças das Vias Aéreas: Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia)*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
- Peslin, R., Hannhart B., Pino J. "Mechanical Impedance of The Chest in Smokers and Non-smokers." *Bull Europ Physiopath Resp* 17:93-115, 1981.
- Peslin, R. Duvivier, C., Gallina, C., Cervantes, P. "Upper airway artefact in respiratory impedance measurements." *Am Rev Respir Dis* 132:712-714, 1985.
- Peslin, R. "Methods for measuring total respiratory impedance by forced oscillations." *Bull Eur Physiopathol Respir* 22:621-631, 1986
- Pride, N.B. "Forced oscillation technique for measuring mechanical properties of the respiratory system." *Thorax* 47:317-320, 1992.
- Scanlan, C.L., Wilkins, R.L., Stoller, J.K. *Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan*. São Paulo, Editora Manole Ltda, 7ª ed, 2000.
- Siafakas, N.M., Tzortzaki, E.G. "Few smokers develop COPD. Why?" *Respiratory Medicine* 96:615-624, 2002.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *Jornal de Pneumologia* 38 supl.3, 2002.

Souza, R.B. "Pressões respiratórias estáticas máximas" Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, *Jornal de Pneumologia* 28:155-65, 2002

Sullivan S.D., Buist A.S., Weiis K. "Health outcomes assessment and economic evaluation in COPD: challenges and opportunities." *Eur Respir J* 21 (suppl. 41):1s-3s, 2003.

Tarantino, A.B. *Doenças Pulmonares*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1997.

Tarantino, A.B. *Doenças Pulmonares*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 5ª ed, 2002.

Teramoto, S. "1. COPD Pathogenesis from the Viewpoint of Risk Factors." *Internal Medicine* 46(2):77-79, 2007. Epub 2007 Jan 15.

Verbank, S., Shuermans, D., Meysman, M., Paiva, M., Vincken, W. "Noninvasive assessment of airway alterations in smokers – the small airways revisited." *Am J Respir Crit Care Med* 170:414-419, 2004.

Walter, S., Nancy, N.R., Collier, C.R. "Changes in the forced expiratory spiogram in young male smokers." *Am Rev Respir Dis* 119:717-724, 1979.

West, J.B. *Fisiopatologia Pulmonar Moderna*. São Paulo: Editora Manole LTDA, 4ª ed, 1996.

Xiping, X., Dockey, D.W., Ware, J.H., Spizer, F.E., Ferris Jr, B.G. "Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment." *Am Rev Resp Dis* 146:1345-1348, 1992.

Yang, S.C., Yang, S.P. "Bronchial Responsiveness and Lung Function Related to Cigarette Smoking and Smoking Cessation." *Chang Gung Med J* 25:645-655, 2002.

York, E.L., Jones, R.L. "Effects of smoking on regional residual volume in young adults." *Chest* 79(1):12-15, 1981.

Zaher, C., Halbert, R., Dubois, R., George, D., Nonikov, D. "Smoking-related diseases: the importance of COPD." *Int J Tuberc Lung Dis* 8(12):1423-1428, 2004.

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA A PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

A Técnica de Oscilações Forçadas foi desenvolvida para estudar o aparelho respiratório durante a respiração tranqüila. Este é um estudo experimental, e sua participação é voluntária (não haverá qualquer tipo de pagamento por sua participação); O teste é totalmente pago pelo Laboratório de Instrumentação Biomédica do Instituto de Biologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, bem como qualquer problema médico dentro do procedimento do estudo. O (A) Sr. (a) poderá deixar o estudo a qualquer momento. Qualquer dúvida poderá e deverá esclarecer pelo responsável do estudo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O voluntário permanecerá sentado, com a cabeça em posição neutra. Aproximadamente após um minuto para adaptação ao equipamento, o mesmo deverá respirar calmamente através do bocal, com um pregador no nariz e as mãos sustentando as bochechas, para a realização das medidas. Serão feitas três medidas, cada uma com duração de 16 segundos.

RISCOS E EFEITOS COLATERAIS

Não existem riscos ou efeitos colaterais.

BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

A informação obtida neste estudo proporcionará um tratamento melhor e seguro para os pacientes portadores de doenças pulmonares.

SEGURANÇA DO VOLUNTÁRIO

O (A) Sr. (a) está participando do estudo por livre e espontânea vontade. Também não há qualquer impedimento para que o (a) Sr. (a) interrompa a sua participação a qualquer momento. Não haverá qualquer recompensa financeira (pagamento) para a sua participação neste estudo. Como participante do estudo o (a) Sr. (a) terá direito ao tratamento de qualquer complicação causada pelo procedimento, no Hospital Universitário.

AS INFORMAÇÕES OBTIDAS A SEU RESPEITO SÃO CONFIDENCIAIS

Os investigadores participantes deste estudo tomarão todas as medidas cabíveis para manter a segurança dos dados, que serão confidenciais.

CONSENTIMENTO VOLUNTÁRIO

Eu, voluntariamente, concordo em participar deste estudo. Confirmando ter lido e entendido completamente todas as informações deste documento, assim como todas as informações que foram por mim solicitadas foram explicadas por _____.

Confirmando que poderei desistir deste consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

Confirmando ter recebido uma cópia deste documento.

Nome do Voluntário: _____

Assinatura: _____

data ____/____/____

Nome da Testemunha: _____

Assinatura: _____

data: ____/____/____

Responsável: _____

Anexo II



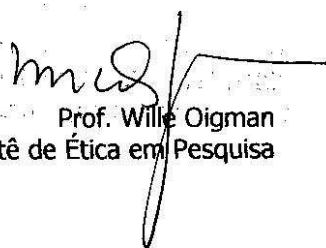
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rio de Janeiro, 15 de agosto de 2001

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof.: Wille Oigman
Para: Mestranda Ana Maria G. T. Di Mango
Orient. Pedro Lopes de Melo

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (456-CEP/HUPE) " AVALIAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA POR OSCILAÇÕES FORÇADAS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS PULMONARES " dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º 251 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 07 de agosto de 1997, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O Comitê de Ética solicita a V. Sa., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.


Prof. Wille Oigman
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030
TELEFAX- 587-6675 – EMAIL: cocipe@uerj.br

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)