

Efeito do uso de Broncodilatadores nas Propriedades Resistivas e Reativas do Sistema Respiratório de Indivíduos Saudáveis e com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

G.M. Costa¹, A.C.D. Faria¹, A.J. Lopes³ e P.L. Melo^{1,2}

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Departamento de Ciências Fisiológicas, Laboratório de Instrumentação Biomédica, Brasil.

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Departamento de Ciências Fisiológicas, Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular, Brasil.

³ Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório de Prova de Função Respiratória, Brasil.

Abstract – In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) the response to inhaled bronchodilators by means of spirometry is controversial. The objective of this study was to determine the effect acute of salbutamol on the resistive and reactive properties of the respiratory system in COPD patients. A total of 38 subjects were analyzed, 10 healthy control e 28 with COPD, We used the forced oscillation technique (FOT) before and after inhalation of 300 ug salbutamol. Impedance data were interpreted using the total respiratory system resistance (R0); the dynamic compliance (Cdyn); and the slope of the resistance (S), both of which are associated with the homogeneity of the respiratory system. All groups show significant differences between the prebronchodilator and postbronchodilator, except of the healthy subjects in FOT parameters. Values of $p < 0.001$ were obtained for R0 and S in comparisons between all groups. In all groups %R0, %S e %Cdin was inversely related with the classification of the disease. We conclude that the use of salbutamol improved the resistive properties of the respiratory system of COPD patients proportionally to the degree of airway obstruction. The FOT provide parameters that could be helpful in the analysis of bronchodilation in COPD.

Palavras-chave — Biomecânica respiratória, doença pulmonar obstrutiva crônica, oscilações forçadas, obstrução respiratória, broncodilatadores.

I. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é reconhecida por sua alta prevalência e morbimortalidade, representando um problema mundial que atinge 210 milhões de pessoas em todo mundo. A exposição à fumaça de cigarro é o principal fator de risco, responsável por 90% dos casos, promovendo lesões anatômicas importantes nas pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar, comprometendo a elasticidade pulmonar e o fluxo aéreo [1].

A DPOC é definida e classificada em quatro estágios de gravidade pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* - GOLD), através da história clínica e exame espirométrico pós-broncodilatador. Geralmente é progressiva e pode evoluir com alguns efeitos sistêmicos

significantes contribuindo para o aumento da gravidade da doença [2].

Os broncodilatadores de ação curta como os β_2 -adrenérgicos agonista são a primeira linha terapêutica no tratamento sintomático da DPOC [3]. Apesar da pouca reversibilidade constatada através do volume expirado no primeiro segundo (VEF_1), o efeito dessa terapêutica promove melhora significativa da sensação de dispneia pela diminuição da resistência das pequenas vias aéreas e da hiperinsuflação pulmonar, elevando a capacidade de exercício e melhorando a qualidade de vida [4]. Assim, o exame que atualmente avalia esses benefícios não é adequado para analisar a resposta broncodilatadora, visto o importante comprometimento da mecânica pulmonar devido à heterogeneidade da DPOC [5].

Testes de função pulmonar não invasivos são utilizados para avaliar a mecânica pulmonar, contudo exigem aparato técnico e treinamento do paciente para a execução da manobra de expiração forçada, na espirometria e na pletismografia. A técnica de oscilações forçadas (TOF) não exige esforços para execução do teste, evitando alteração do tônus e o colapso da via aérea. Além da simplicidade da realização do exame, a TOF fornece parâmetros importantes para avaliação da mecânica pulmonar [6]. Esta é uma técnica relativamente nova que vem sendo desenvolvida tanto do ponto de vista técnico [7,8] quanto de validação clínica [9,10,11,12] por nosso grupo de pesquisa. A TOF é baseada na avaliação da impedância respiratória, permitindo analisar as propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório. Embora esta técnica apresente elevado potencial no estudo da resposta broncodilatadora [13], os efeitos do uso desta medicação nas diferentes classes descritas no GOLD ainda não foram descritos.

Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi aprofundar nosso conhecimento sobre o efeito do uso de broncodilatadores nas propriedades biomecânicas de normais e pacientes com DPOC. Para este fim, foram avaliadas as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos saudáveis e com DPOC nos quatro estágios de gravidade descritos pelo critério GOLD.

II. MATERIAL E MÉTODOS

A. Indivíduos analisados

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Todos os indivíduos foram informados previamente da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram estudados 38 indivíduos de ambos os sexos na faixa etária de 51 a 83 anos. Desses, 10 indivíduos saudáveis sem história de tabagismo ou doença pulmonar; 28 indivíduos portadores de DPOC subdivididos através do critério GOLD em Grupo I [VEF1 > 80% (n = 8)], II [VEF1 entre 50% e 80% (n = 10)] e III [VEF1 entre 30% e 50% (n = 10)]. Foi solicitado aos pacientes que se abstivessem do uso de broncodilatadores de ação curta por 6 h e de broncodilatadores de ação longa por 12 h. Os pacientes avaliados se encontravam em condições clínicas estáveis.

Foram excluídos indivíduos que se encontravam em condições instáveis, com história de asma, sinusite e rinite, ou que tiveram tuberculose, pneumonia e infecções respiratórias nas 3 semanas anteriores à realização do teste. Foram também excluídos aqueles que não realizaram adequadamente os testes de espirometria ou a TOF.

B. Instrumentação

Para avaliação da resposta broncodilatadora pela TOF foi utilizado o analisador de impedância desenvolvido por nosso grupo de pesquisa [7,8]. Este sistema aplica sinais senoidais de pressão com frequências múltiplas inteiras de 2 Hz na faixa compreendida entre 4 e 32 Hz. A medição da pressão aplicada e do fluxo resultante permite estimar a impedância respiratória por meio da razão das transformadas de Fourier dos sinais de pressão e fluxo [14,15]. Para a obtenção dos parâmetros provenientes das curvas de resistência do sistema respiratório, foi realizada a regressão linear na faixa de frequência entre 4 a 16 Hz, obtendo a resistência no intercepto (R0) e o coeficiente angular da resistência (S). Foi também estudado a resistência média compreendida entre 4 e 16 Hz (Rm). Através da reatância obtida em 4 Hz, foi calculada a complacência dinâmica (Cdin) do sistema respiratório ($C_{din} = -1/2 \times f \times X_{rs}$, 4Hz), sendo também obtida a reatância média (Xm). A R0 está associada à resistência total, S se relaciona com a homogeneidade do sistema respiratório, enquanto Rm está associada à resistência de vias aéreas centrais [14,15,16].

Durante o exame, os indivíduos foram posicionados em frente ao aparelho, acoplados a este por um bocal de silicone, respirando ao nível da capacidade residual funcional, utilizando um clipe nasal e tendo as bochechas suportadas com as duas mãos visando minimizar o efeito *shunt* [10,15]. Foram realizados 3 ensaios consecutivos, cada um com

aproximadamente 16s de duração, obtendo-se a média como resultado final. A função de coerência mínima utilizada para aceitação dos resultados foi de 0,9.

A resposta broncodilatadora foi obtida através da administração de 300 µg de Salbutamol *spray* por meio da inalação de três *puffs*, com 100 µg cada, utilizando um espaçador bucal, com um intervalo de um minuto para cada dose. Após 15 minutos da aplicação do broncodilatador a TOF foi repetida para avaliação do efeito do medicamento.

C. Processamento e apresentação

A análise estatística foi conduzida utilizando o software Microcal Origin 8.0. Os resultados foram apresentados como média ± desvio padrão. O impacto da ação do β_2 -agonista na mecânica pulmonar foi avaliado através da diferença pós-pré broncodilatador e a variação percentual (pós-broncodilatador - pré-broncodilatador / pré-broncodilatador x 100%). O teste Wilcoxon foi usado para analisar a diferença pré-broncodilatador e pós-broncodilatador e o ANOVA foi usado para comparação da evolução desta diferença entre os grupos. O nível de significância estatística empregado foi o p-valor < 0.05.

III. RESULTADOS

A. Dados Antropométricos

As características biométricas dos grupos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 Características biomédicas dos grupos estudados.

GOLD	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)
Controle, n= 10	55,6 ± 15,9	162,1 ± 9,8	64,6 ± 13,1
I, n = 8	66,3 ± 11,4	163,6 ± 7,1	57,4 ± 8,2
II, n = 10	71,2 ± 9,2	164,4 ± 6,6	60,8 ± 15,7
III, n = 10	64,1 ± 7,8	167,5 ± 8,8	63,8 ± 12,9
p	ns	ns	ns

Resultados apresentados como média ± dp; n: número de indivíduos; ns: não significativo.

B. Avaliação da resposta broncodilatadora através da TOF.

As Figuras 1a e 1b apresentam os resultados das propriedades resistivas R0 e S, respectivamente. A Figura 1c descreve o comportamento da Cdin antes e após o efeito do broncodilatador. Os respectivos valores da variação percentual da broncodilatação dos grupos estudados são apresentados na Tabela 2. Estas não foram proporcionais à obstrução (p=ns), mas foram sempre maiores em pacientes que em normais (p<0,03), considerando os parâmetros R0 e S.

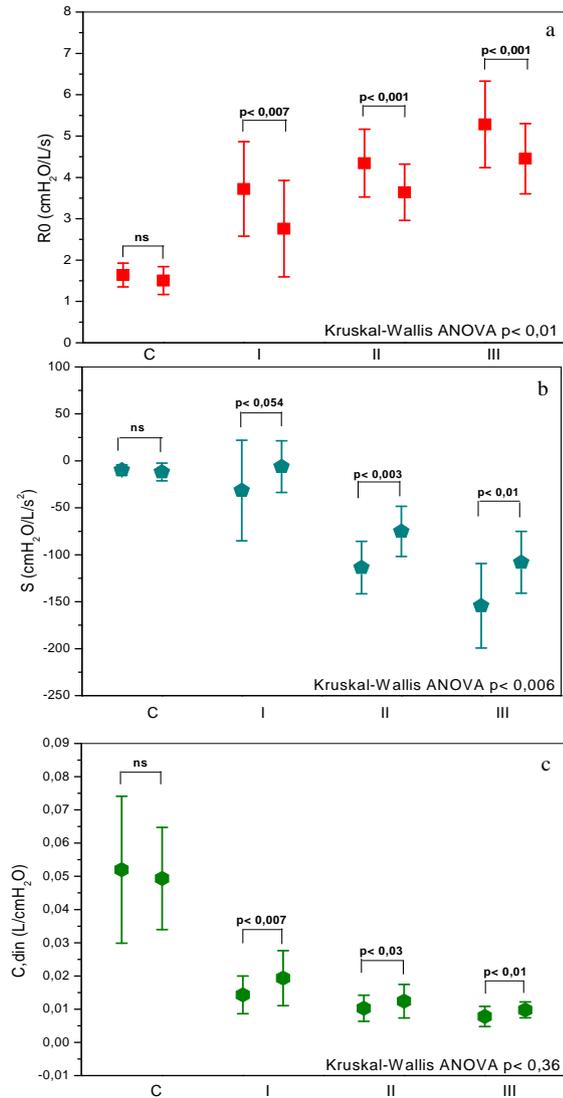


Fig. 1 Efeito da utilização do broncodilatador na resistência total do sistema respiratório (R0; Figura a), e coeficiente angular da resistência (S; Figura b), complacência dinâmica do sistema respiratório (Cdin; Figura c). São representados os valores pré-broncodilatador à esquerda e valores pós-broncodilatador à direita de cada grupo. O teste ANOVA se refere às alterações nos valores decorrentes das variações entre os grupos.

IV. DISCUSSÃO

Pensa-se atualmente que a broncodilatação em pacientes com DPOC causa aumento no diâmetro das vias aéreas, o que resulta em diminuição da resistência desta seção do sistema respiratório [17]. Essa hipótese pode explicar em parte a diminuição significativa encontrada no parâmetro R0 após o uso de broncodilatador (Figura 1a). Ao contrário dos resultados apresentados na Figura citada, outros autores não observaram um decréscimo significativo dos valores de resistência após o uso do broncodilatador [18]. Esta diferen-

ça nos resultados pode ser explicada pela diferença entre as faixas de frequência empregadas nos instrumentos utilizados nos dois estudos. Enquanto em outro estudo [18] utilizou-se uma faixa de frequência compreendida entre 12 e 52 Hz, o instrumental utilizado no presente trabalho empregou uma faixa entre 4 e 32 Hz. Atualmente se sabe que a obstrução é avaliada com maior acurácia em frequências baixas, principalmente na faixa até 16 Hz [10,15,16]. Desta maneira, a faixa de frequência empregada no estudo acima citado pode não ter sido suficientemente sensível para identificar os efeitos do broncodilatador na obstrução respiratória.

A Figura 1b descreve as alterações em S. Valores mais negativos deste parâmetro descrevem maior heterogeneidade das propriedades mecânicas em diferentes áreas dos pulmões [14,16]. A utilização do broncodilatador diminuiu o valor de S em todos os indivíduos estudados, o que pode espelhar a redução da impedância do sistema respiratório destes indivíduos [19] e/ou uma tendência à melhora na homogeneidade do sistema. Embora, com uso do salbutamol, o S tenha sido reduzido, este ainda se apresentou negativo nos grupos, indicando que nem todos os desequilíbrios nas constantes de tempo foram eliminados com o uso do broncodilatador, com exceção dos valores do grupo de indivíduos saudáveis.

Tabela 2 Valores da variação percentual dos parâmetros da TOF.

GOLD	R0 (%)	S (%)	Cdin (%)
C	-6,93 ± 22,1	-13,1 ± 57,7	4,27 ± 38,2
I	-26,7 ± 15,3	-54,2 ± 169,3	34,7 ± 19,1
II	-15,6 ± 10,3	-32,9 ± 20,6	21,8 ± 27,5
III	-14,2 ± 14,4	-23,7 ± 31,0	33,5 ± 34,0
p	ns	ns	ns

%: (pós-broncodilatador – pré-broncodilatador/pré-broncodilatador) × 100; R0: resistência total do sistema respiratório; S: coeficiente angular da resistência; e Cdin: complacência dinâmica do sistema respiratório. Resultados apresentados como média ± dp. ns: não significativo.

A Cdin se reduz com a obstrução das vias aéreas e com a não-homogeneidade do sistema respiratório [10,11]. Antes da utilização do salbutamol, foram observados valores reduzidos de Cdin (Figura 1c) em pacientes, resultados coerentes com os obtidos em estudos anteriores na DPOC [13] e na asma [15]. A Cdin aumentou após a utilização do broncodilatador, apresentando alterações significativas nos grupos I, II e III. Enquanto no grupo de indivíduos saudáveis não houve mudança significativa na complacência respiratória. De acordo com alguns autores [20], o broncodilatador atua melhorando a complacência da parede das vias aéreas e relaxando a musculatura lisa dos brônquios, fato que poderia explicar a melhora da Cdin. Esse aumento resulta na melhora da homogeneidade pulmonar após a inalação do salbutamol. Por outro lado, a broncodilatação em pequenas

vias aéreas causa diminuição da hiperinsuflação, conduzindo à melhora da complacência pulmonar [17, 20].

Em indivíduos saudáveis as mudanças percentuais observadas (Tabela 2) foram pequenas e coerentes com as reportadas em estudo prévio [21]. Pacientes com DPOC apresentaram alterações mais elevadas, principalmente no grupo I, o que explica a melhora destes pacientes pelo uso do medicamento, com diminuição da hiperinsuflação, dispneia e aumento da capacidade de exercício [22].

Os resultados descritos na Figura 1 e na Tabela 2 indicam que a TOF descreve adequadamente as alterações biomecânicas decorrentes da broncodilatação, mesmo em condições onde a espirometria não detecta a presença de alterações. Estes resultados ressaltam o elevado potencial desta metodologia e do protótipo desenvolvido por nosso grupo de pesquisa na avaliação da resposta broncodilatadora em pacientes com DPOC.

V. CONCLUSÕES

Na DPOC, a utilização de broncodilatadores resulta em reduções na resistência total, assim como na melhoria da homogeneidade e da C_{din} do sistema respiratório.

A melhora dos parâmetros relacionados à resistência total e à homogeneidade é proporcional ao nível de gravidade da doença. As alterações de C_{din} não estão associadas ao nível de gravidade da doença. Estes resultados confirmam o elevado potencial da TOF na avaliação da resposta broncodilatadora em pacientes com DPOC.

AGRADECIMENTO

Ao CNPq e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

REFERENCIAS

- Monte de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C et al. (2010) Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 23:29–35.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2009) From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD. <http://goldcopd.org>.
- Tonnel AB, Tillie-Leblond I, Attali V et al. (2010) Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD *Respir Med* doi:10.1016/j.rmed.2010.07.009.
- Ramlal, SK, Visser FJ, Hop WC et al. (2010) Reversibility of inspiratory lung function parameters after short-term bronchodilators in COPD. *Respir. Physiol. Neurobiol.* doi:10.1016/j.resp.2010.06.007.
- Ionescu C, Derom E, De Keyser R (2010) Assessment of respiratory mechanical properties with constant-phase models in healthy and COPD lungs. *Comp Meth Progr Biom* 97:78-85.
- Celli BR (2008) Update on the Management of COPD. *Chest* 133(6):1451-1461.
- Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. (2000) New impedance spectrometer for scientific and clinical studies on the respiratory system. *Rev Sci Instrum* 71(7):2867-2872.
- Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A (2000) Influence of the pressure generator non-linearities in the accuracy of respiratory input impedance measured by forced oscillation. *Med.& Biol Eng. & Comput* 38:102-108.
- Fiorot D, Faria ACD, Nascimento PS et al. (2008) Validação do uso da técnica de oscilações forçadas no diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica. *IFMBE Proceedings*, 18(12):1010-1014, DOI: 10.1007/978-3-540-74471-9_234.
- Di Mango AM, Lopes AJ, Jansen JM et al. (2006) Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Respir Med* 100(3):399-410.
- Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM et al. (2009) Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. *Respiration* 78(1):93-104.
- Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM et al. (2009) Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. *Biomed Eng Online* 25:8:22.
- Costa GM, Faria ACD, Di Mango AMGT et al. (2009) Bronchodilation in COPD: beyond FEV1 - the effect of albuterol on resistive and reactive properties of the respiratory system. *J Bras Pneumol* 35(4):325-333
- Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A (2000) Avaliação da mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Pneumol* 26(4):194-206.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM et al. (2006) Using the forced oscillation technique to evaluate bronchodilator response in healthy volunteers and in asthma patients presenting a verified positive response. *J Bras Pneumol* 32(2):91-8.
- Oostveen E, MacLeod D, Lorino H et al. (2003) The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 22(6):1026-41.
- Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA et al. (2005) Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 59(4):379-84.
- Wouters EF, Verschoof AC, Polko AH et al. (1989) Impedance measurements of the respiratory system before and after salbutamol in COPD patients. *Respir Med* 83(4):309-13.
- Zerah F, Lorino AM, Lorino H et al. (1995) Forced oscillation technique vs spirometry to assess bronchodilatation in patients with asthma and COPD. *Chest* 108(1):41-7.
- Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M et al. (2000) Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 161(3:1):730-6.
- Singh D, Tal-Singer R, Faiferman I et al. (2006) Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 61(4):398-404.
- Shermer T, Heijdra Y, Zadel S et al. (2007) Flow and volume responses after routine salbutamol reversibility testing in mild to very severe COPD. *Respir Med* 101:1355-1362.

Autor: Pedro Lopes de Melo.
 Instituto: Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
 Endereço: Rua São Francisco Xavier, n° 524, PHLIC, sala 104, térreo.
 CEP: 20.550-013, Maracanã.
 Cidade: Rio de Janeiro.
 País: Brasil.
 E-mail: plopeslib@gmail.com.