JOÃO MARCOS SALGE

Estudo funcional do acometimento das pequenas vias aéreas nas pneumopatias intersticiais fibrosantes

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

São Paulo 2007

DEDICATÓRIA

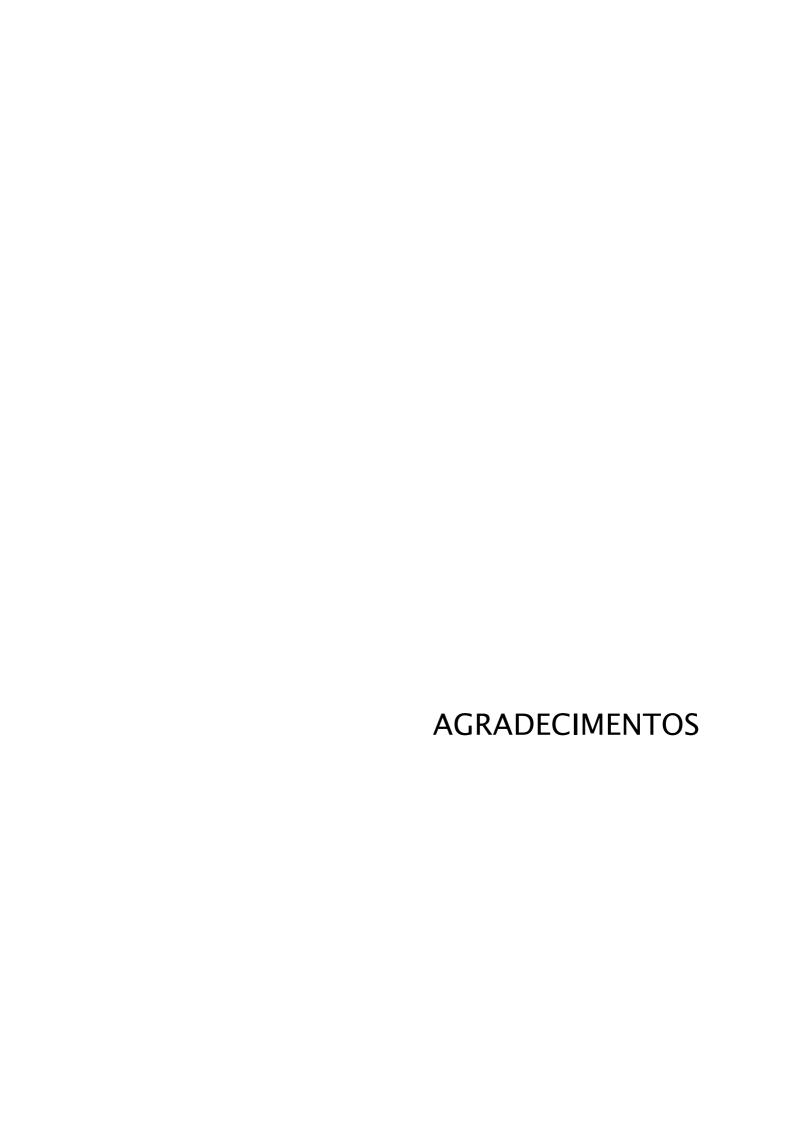
Para

Raquel,

Mariana e

Pedro

Por tornarem as coisas providas de significado



Não faria sentido um trabalho clínico, não fossem os pacientes.

Muito obrigado àqueles que se prontificaram a participar, independentemente da tangibilidade do seu benefício, numa lição de generosidade.

Aos meus pais, Fádua e José Aristides, por tudo e sempre, desde o princípio

Aos irmãos, Paulo Fernando – o mais antigo e o Rogério – mais recente (porém já nem tanto), por ter sempre com quem contar.

À toda enorme família, que represento aqui pela Lelé, pelo carinho

Ao Carlos Carvalho, orientador, professor, amigo, parceiro. Um modelo que inspirou e vai inspirar muitas gerações Pneumologistas

Ao Prof. Vargas e ao Terra, pelas oportunidades e pelo convívio

Ao Carlos Jardim, amigo para sempre

À Juliana e ao Marcelo Jacó, pela amizade e parceria, e pela empolgação que fez começar este trabalho

Ao Wilson, broncoscopista-executivo, à Márcia e ao Edu Leite, com quem não se distingue amizade de trabalho conjunto

Aos amigos "mais velhos", que ajudaram no empurrão inicial, Magaldi, Guilherme, Pedro Caruso, Edu Meyer, Mauro Tucci, Sorô

À Teresa, por continuar transmitindo (não por palavras) o esquecido 'dom' de ser médica.

Ao Marcelo Amato, pelo eterno e bem-humorado "suporte técnico"

Ao Ronaldo Kairalla , por compartilhar um pouco do seu saber e muito do seu humor nas reuniões de 4ª feira

A colegas assistentes da Pneumo, Carmem, Alberto, Lisete, Geraldo, por criarem um ambiente estimulante para o contínuo aprendizado

À Valdelis, ao Joba e a turma do LIM, pelas inúmeras lições, entre as quais as iniciais no LabView

A Fabiane, ao Fred e toda a turma da função pulmonar, por ajudar a segurar os 'rojões' do dia-a-dia.

Ao André pelo eficiente suporte

E a todos que, mesmo injustamente não citados, não deixarão de ser reconhecidos.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.a) Caracterização das Pneumopatias Intersticiais Fibrosantes	3
1.b) Evidências morfológicas do acomentimento das pequenas vias aéreas em PIFs	6
1.c) Evidências funcionais do acometimento das pequenas vias aéreas nas PIF	9
2 OBJETIVOS	12
3 MÉTODOS	14
3.a) Pacientes	15
3.b) Controles normais	16
3.c) Provas de função pulmonar	16
3.d) Medidas invasivas da mecânica respiratória	25
3.e) Biópsia pulmonar e análise morfométrica	35
3.f) Análise estatística	37
4 RESULTADOS	38
4.a) Caracterização da população de pacientes	39
4.b) Dados de Morfometria das Vias Aéreas	45
4.c) Função Pulmonar	48
4.d) Volume de Fechamento	54
4.e) Monitorização Invasiva da Mecânica Respiratória	56
4.f) Relação entre alterações morfométricas e funcionais	59
5 DISCUSSÃO	61
5.a) Testes funcionais convencionais e propriedades elásticas dos pulmões	63
5.b) Estudo dos fluxos	66
5.c) Resistência das vias aéreas	68
5.d) Volume de fechamento	70
5.e) Complacência dinâmica e variação com a freqüência respiratória	73
5.f) Correlação ente marcadores morfométricos e funcionais	75
6 CONCLUSÕES	78
7 REFERÊNCIAS	80

APÊNDICES

LISTA DE SIGLAS

- PIF Pneumopatias intersticiais fibrosantes
- PH Pneumonite por Hipersensibilidade
- PII Pneumonias intersticiais idiopáticas
- FPI Fibrose pulmonar idiopática
- UIP Pneumonia Intersticial Usual
- CVF Capacidade vital forçada
- CPT Capacidade pulmonar total
- VR Volume residual
- VEF1 Volume expiratório forçado no 1° segundo
- FEF_{25-75%} Fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da CVF
- FEF_{50%} Fluxo expiratório forçado médio a 50% da CVF
- FEF_{75%} Fluxo expiratório forçado médio a 75% da CVF
- VGT Volume gasoso torácico
- CRF Capacidade residual funcional
- R_{AW} Resistência das vias aéreas
- VF Volume de fechamento
- CF Capacidade de Fechamento
- P_{PROX} Pressão proximal nas vias aéreas
- P_{ES} Pressão esofágica
- P_{PL} Pressão pleural
- BTPS Temperatura corporal, pressão atmosférica e saturação máxima de vapor d'água
- V_T Volume corrente
- f Freqüência respiratória

P_{TP} Pressão trans-pulmonar

C_{DIN} Complacência dinâmica

R_L Resistencia pulmonar

т Constante de tempo

P_{EL} Pressão de recolhimento elástico pulmonar

C_{EST} Complacência estáica

 R_{US} 50% Resistência do segmento distal ao ponto de igual pressão a 50% da CVF

 R_{US} 75% Resistência do segmento distal ao ponto de igual pressão a 75% da CVF

A_{LUMI} Área luminal

WA_{EPI} Área do epitélio

WA_{LP} Área da lâmina própria

WA_{MUS} Área da Muscular

WA_{ADV} Área da Adventícia

Salge, JM. Estudo funcional do acometimento das pequenas vias aéreas nas pneumopatias intersticiais fibrosantes [tese]. São Paulo : Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

INTRODUÇÃO: A presença de acometimento das pequenas vias aéreas nas pneumopatias intersticiais fibrosantes (PIF) é muito bem estabelecida em termos morfológicos. A expressão deste componente ocorre tanto a nível tomográfico quanto anátomo-patológico, sendo inclusive caracterizado quantitativamente através de avaliação morfométrica. Por se tratar de alteração no segmento distal das vias aéreas, associada à presença das alterações dominantes no compartimento alveolar, as repercussões funcionais particularmente atribuíveis ao envolvimento das pequenas vias aéreas permanecem controversas, assim como as eventuais implicações fisiopatológicas . OBJETIVOS: O presente estudo teve por objetivo (i) avaliar do ponto de vista funcional a presença de envolvimento das pequenas vias aéreas nas PIF e (ii) pesquisar a correlação entre as alterações funcionais observadas e os índices morfométricos extraídos de biópsias. MATERIAL E MÉTODOS: Controles normais e portadores de PIF com indicação de biópsia pulmonar a céu aberto foram submetidos a estudo funcional pulmonar e de mecânica respiratória invasiva. Estudo funcional: espirometria, medidas de volumes pulmonares e resistência de vias aéreas por pletismografia, medida de volume de fechamento por lavagem de N2 em respiração única, curva pressão x volume estática dos pulmões e mensuração da complacência dinâmica e sua variação com a freqüência respiratória. Estudo Anátomo-patológico: medidas das áreas luminal e dos diversos componentes das paredes de vias aéreas com perímetro da membrana basal inferior a 6mm. RESULTADOS: Foram avaliados 20 pacientes dos quais 4 tiveram diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica com fibrose, 10 com Pneumonia Intersticial Usual e 6 com pneumopatias intersticiais não classificáveis. Na comparação com os controles, o grupo de pacientes apresentou capacidade pulmonar total, VEF1, CVF e complacência pulmonar significativamente menores. Os fluxos expiratórios máximos corrigidos para os volumes pulmonares também foram diferentes entre os grupos, sendo maiores no grupo de pacientes. Todos os indivíduos (controles e pacientes) apresentaram queda da complacência dinâmica com o aumento da freqüência respiratória, sendo a inclinação maior no grupo controle. O volume de fechamento e as medidas de resistência das vias aéreas não foram diferente entre os grupos. CONCLUSÕES: Apesar dos sinais morfológicos de acometimento das pequenas vias aéreas nas PIF, não houve evidências funcionais que indicassem limitação ao fluxo aéreo, mesmo quando ajustados os parâmetros para as alterações volumétricas primárias. Não houve correlação entre os índices morfometricos e os achados funcionais no presente estudo.

Descritores: 1. Doenças pulmonares intersticiais 2. Mecânica respiratória 3. Resistência das vias respiratórias 4. Volume de oclusão 5. Biópsia

Salge, JM . Physiological study of small airway function in fibrosing interstitial lung disease [tese]. São Paulo : Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

INTRODUCTION: The presence of small airway involvement in fibrosing interstitial lung disease is well known in terms of morphological evaluation. The expression of this component can be found in computed tomography studies as well as in anatomopathological analysis, which allow the quantification through morphometric evaluation. Once the airway involvement is restricted to the distal territory and the main changes take place at the alveolar compartment, the functional implications of the small airways impairment and also its possible pathophysiologial role remain a matter of debate.

OBJECTIVES: The aims of this study are to evaluate the functional changes related to small airway impairment in fibrosing interstitial lung disease (PF) as their correlation to the morphometric evaluation derived from lung biopsy specimens.

METHODS: We studied patients with PF referred to our center to undergo lung biopsy as part of the diagnostic evaluation. Functional evaluation consisted of spirometry; body plethysmography for lung volumes and airway resistance measurement; determination of the closing volume through single breath N2 washout technique; static pressure x volume curve estimation and determination of dynamic compliance and its variation as a function of respiratory rate. Measurements of the luminal area of airways with a basal membrane perimeter lower than 6 mm as the areas from the different components of these airways were obtained through the pathological evaluation of the lung specimens obtained at the surgical procedure.

RESULTS: Twenty PF patients (4 chronic hipersensitivity pneumonitis, 10 Usual interstitial pneumonitis and 6 with unclassifiable PF) were included in the study. Six individuals without history of lung disease were included as a control group for the functional evaluation. Compared to control group, PF patients presented significantly lower total lung capacity, forced vital capacity, forced expiratory volume at first second and lung compliance, as expected. Maximum expiratory flows normalized to lung volumes were higher in PF patients. Dynamic compliance decreased as a function of respiratory rate increase in all individuals (control and PF). The closing volume as well as airway resistance did not statistically differ between the two groups.

CONCLUSIONS: Despite the morphological signs of small airway impairment in PF, we found no evidence of airway flow limitation, even considering the lung volumes changes related to the pathophysiology of the disease. We found no correlation between the morphometric indexes and the functional parameters in our sample of PF patients.

Descritores: 1. Interstitial lung disease 2. Respiratory mechanics 3. Airway resistance 4. Closing volume 5. Biopsy

1 - INTRODUÇÃO

As pneumopatias intersticiais constituem enorme grupo de doenças difusas do parênquima pulmonar, muitas delas de causa indeterminada e a grande parte apresenta uma evolução crônica. Entidades como sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade (PH), pneumonia intersticial idiopática (PII), pneumoconioses, linfangite carcinomatosa, pneumonite actínica, linfangioleiomiomatose e pneumonites associadas a colagenoses são exemplos de doenças classificadas dentro deste grupo que é, portanto bastante heterogêneo¹.

Com base no conhecimento atual, estas doenças constituem entidades individualizadas, porém nem sempre foi assim. As descrições originais as incluíam em um grande grupo de doenças difusas do parênquima pulmonar², de tal modo que relatos das alterações morfológicas, características clinicas e funcionais têm que ser entendidos à luz dos critérios de classificação estabelecidos em cada período. Ainda hoje, a despeito do acúmulo de informações referente a estas doenças, existem casos em que não é possível uma definição diagnóstica precisa, mesmo utilizando informações de análise histológica.

1.a) Caracterização das Pneumopatias Intersticiais Fibrosantes

Apesar da potencial diversidade de apresentação, muitas das entidades citadas têm em comum a possibilidade de cursarem com reparação do processo inflamatório inicial caracterizada por uma fibrose do parênquima pulmonar a partir de algum estágio do desenvolvimento da doença. Este fato gera repercussões fisiopatológicas que são comuns, tornando similares várias das características clínicas e funcionais, independentemente da doença específica que originou o quadro. Assim, na prática clínica, torna-se uma realidade o convívio com situações que se apresentam como doença pulmonar intersticial fibrosante cuja origem precisa ser determinada, o que nem sempre é possível.

Das pneumopatias intersticiais fibrosantes (PIF), destaca-se em importância clínica o grupo composto pelas PII. Pertencente a este grupo, a fibrose pulmonar idiopática (FPI) é definida como uma forma específica de pneumopatia fibrosante, cujo envolvimento é restrito ao pulmão e que está associada ao padrão anátomo-patológico de pneumonia intersticial usual (UIP). Apresenta um conjunto de atributos clínicos, radiológicos e histopatológicos que permitem sua caracterização como entidade distinta³. A UIP destaca-se pela presença de importante reação fibrogênica que resulta em destruição da arquitetura pulmonar, com componente inflamatório de

menor expressão. É muito marcante a observação de heterogeneidade temporal num mesmo fragmento de tecido, revelando a existência de regiões com diferentes estágios de desenvolvimento da doença simultaneamente, e até mesmo a presença de parênquima pulmonar normal. O componente de fibrose é evidente, e a presença de focos de fibroblasto fundamental para a caracterização de doença em atividade, diferenciando de processo fibrótico cicatricial ⁴. Podem existir áreas em que a arquitetura pulmonar foi amplamente alterada, havendo substituição do tecido por fibrose e cistos revestido por epitélio cuboidal, gerando aspecto conhecido como faveolamento. A região mais freqüentemente acometida é o interstício sub-pleural dos lobos inferiores.

Apesar da FPI/UIP apresentar particularidades morfológicas e clínicas que lhe conferem identidade, é considerada como um modelo de PIF, apresentando várias características comuns com os demais representantes deste grupo de doenças.

Outras pneumonias intersticiais, apesar de etiologia conhecida, na sua forma crônica têm apresentação clínica semelhante à FPI. A PH, por exemplo, é uma doença intersticial causada por agente inalatório, que pode gerar quadro agudo ou apresentar evolução crônica, neste caso decorrente da exposição prolongada ao estímulo antigênico em indivíduo susceptível ².

Na forma crônica, a doença se apresenta como uma pneumopatia intersticial fibrosante compartilhando suas características clinicas, de imagem e funcionais. Destaca-se pela prevalência, ainda que provavelmente subestimada pela ausência de confirmação diagnóstica em grande número de casos.

Usualmente, as PIF apresentam evolução clínica progressiva, gerando importantes alterações funcionais tanto na mecânica respiratória quanto nas trocas gasosas, em grande parte responsáveis pelos sintomas e pela limitação funcional presentes no quadro clínico. Dentre os principais sintomas que ocorrem no curso da doença, destacam-se a tosse, geralmente seca, e a dispnéia, que têm caráter progressivo, levando à intolerância para esforços cada vez menores ⁵.

Através da tomografia computadorizada de tórax é possível a identificação da presença de infiltrados intersticiais, bem como a definição do padrão de infiltrado, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico diferencial. Os achados clássicos que caracterizam as alterações tomográficas das PIF incluem infiltrado parenquimatoso de padrão reticular, associado a áreas de faveolamento, bronquiolectasias de tração e vidro despolido, principalmente na zona cortical dos lobos inferiores dos pulmões^{3, 6}.

As alterações funcionais caracterizam-se tipicamente pela redução dos volumes pulmonares, determinando distúrbio ventilatório restritivo. Caracteristicamente, os fluxos expiratórios são normais ou supra-normais. Ocorre diminuição da difusão e alargamento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio e hipoxemia nos casos mais avançados, que se exacerba aos exercícios ⁷.

Por ser entendida como doença que afeta predominantemente o compartimento alveolar e caracteriza-se funcionalmente como distúrbio restritivo, a maioria dos estudos que abordam as repercussões funcionais nas PIFs atribui pouca ênfase acerca do envolvimento de vias aéreas distais⁸.

1.b) Evidências morfológicas do acomentimento das pequenas vias aéreas em PIFs

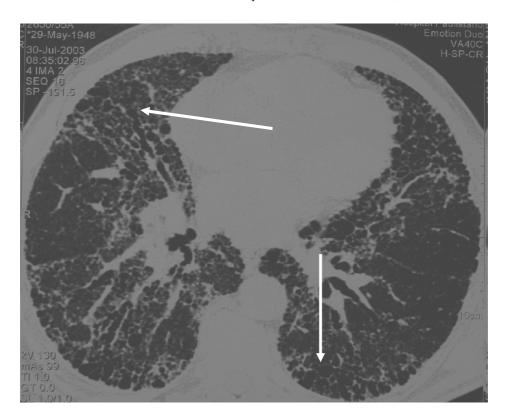
As alterações parenquimatosas observadas por tomografia em pacientes portadores de PIF são usualmente difusas porém heterogêneas e, apesar de haver predomínio de acometimento nas regiões subpleurais, claramente envolvem a participação de vias aéreas (Figura 1).

A presença de espessamento de paredes bronquiolares, bronquiolectasias de tração e formações císticas constituem achados freqüentemente descritos em análises de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) dos pulmões de portadores de PIFs ⁹. Através de

reconstrução multiplanar de imagens tomográficas, foi observado que imagens císticas sujeitas à redução volumétrica na expiração apresentavam continuidade com estruturas bronquiolares, mostrando tratar-se de bronquiolectasias de tração 10. Apesar desta casuística ter incluído também portadores de fibrose secundária a doenças sistêmicas (colagenoses e doença reumatóide), o que limita a generalização de seus achados, constitui indicador de que alterações de imagem triviais e exuberantes nas PIFs expressam acometimento das vias aéreas.

Figura 1 - TCAR de paciente portador de PIF

Ambulatório de Doenças Intersticiais - HC/FMUSP



As setas indicam a presença de bronquiolectasias de tração e cistos.

Também em termos microscópicos há evidências da participação das pequenas vias aéreas como parte do processo patológico nas doenças intersticiais. O acometimento das vias aéreas distais em termos qualitativos já foi caracterizado através da presença de fibrose peribronquiolar, inflamação bronquiolar ou bronquiolite em séries de estudos de biópsias em portadores de FPI 11,12.

Por meio de análise morfométrica, foi possível a avaliação quantitativa do envolvimento da parede bronquiolar em diversos grupos de doenças intersticiais (UIP, PH e pneumonia intersticial não-específica) ¹³. Foram caracterizadas diferenças significativas das áreas das diferentes camadas da parede de vias aéreas de pacientes em relação às medidas de indivíduos normais. Neste mesmo estudo, foram analisadas vias aéreas cujas membranas basais tivessem perímetros inferiores a 6 mm, caracterizando sua situação periférica. Entretanto, a avaliação morfométrica não permitiu distinguir os diferentes grupos de doenças entre si.

1.c) Evidências funcionais do acometimento das pequenas vias aéreas nas PIF

Ostrow e Cherniack, em 1973 ¹⁴, publicaram os primeiros relatos sugerindo a presença de anormalidades obstrutivas periféricas em pacientes com fibrose pulmonar de diversas etiologias (sarcoidose, FPI e asbestose). Este estudo mostrou redução dos fluxos expiratórios máximos corrigidos pelas pressões de recolhimento elástico dos pacientes em relação a indivíduos normais. Entretanto, o grupo de pacientes foi heterogêneo, além do fato de não ter havido confirmação histológica dos diagnósticos. Outro fator importante que limita suas conclusões, foi a prevalência de tabagismo entre os pacientes (91%), podendo haver superposição de condições associadas às pequenas vias aéreas.

Através de estudo morfo-funcional em portadores de FPI, Fulmer e colaboradores, em 1977, caracterizaram acometimento das pequenas vias aéreas nas biópsias, através da prevalência de 67% de fibrose peribrônquica com estreitamento do diâmetro luminal. Além disto, em 59% dos pacientes houve redução significativa da complacência dinâmica secundária ao aumento da frequência respiratória, tendo havido correlação significativa entre este índice funcional e os achados morfológicos 11. Entretanto, este estudo ocorreu em um período no qual os critérios de classificação das

pneumopatias intersticiais idiopáticas era diferente do atual ⁴ o que provavelmente deve ter gerado a inclusão de indivíduos portadores de diversas doenças intersticiais; a observação da faixa etária da amostra reforça esta idéia, visto que 50% dos indivíduos estudados tinham idade inferior a 50 anos, fato inesperado para população de portadores de FPI/UIP. O resultado da medida da dependência da complacência dinâmica em relação à freqüência respiratória pode ter sido influenciado por este fato, já que 5 dos 7 indivíduos que tiveram comportamento normal deste parâmetro tinham idade inferior a 40 anos.

A demonstração de redução da condutância específica das vias aéreas como um todo e do segmento distal foi apresentada em 1988 ¹⁵, em estudo que mostrou também a presença de fibrose peri-bronquiolar em portadores de estágio inicial de FPI.

Em oposição a esta corrente de dados, existem estudos cujos resultados apontam na direção contrária. A avaliação da mecânica respiratória em portadores de pneumopatia fibrosante revelou normalidade tanto da condutância das pequenas vias aéreas quanto dos fluxos expiratórios máximos ¹⁶. Em outro estudo, os fluxos expiratórios máximos corrigidos para os volumes pulmonares foram supra-normais ¹⁷.

Existem, portanto, evidências do envolvimento das pequenas vias aéreas, especialmente em termos morfológicos, em um grupo de doenças tradicionalmente entendido como restrita ao compartimento alveolar dos pulmões. Indícios de manifestações funcionais que sejam a expressão destas alterações morfológicas, também estão disponíveis. Limitações metodológicas, entretanto, aliadas à insuficiência dos critérios de classificação histológica até recentemente e algum grau de controvérsia, comprometem a transposição das conclusões obtidas, fazendo com que informações adicionais sejam necessárias para elucidação do tema.

2 – OBJETIVOS

O presente estudo foi, então, conduzido com os objetivos de:

- a) Avaliar, sob o ponto de vista funcional e da mecânica respiratória, o envolvimento das pequenas vias aéreas na lesão parenquimatosa das pneumonites intersticiais fibrosantes
- b) Estabelecer correlação entre os parâmetros funcionais e os índices morfométricos de pequenas vias aéreas

3 – MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP no intervalo entre janeiro de 2005 a setembro de 2006. Durante este período, foram selecionados os pacientes e realizados todos os testes funcionais.

3.a) Pacientes

Foram selecionados para o estudo funcional indivíduos com diagnóstico clínico e radiológico de PIF, em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Intersticiais do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e que, com base em critérios clínicos, tiveram indicada a realização de biópsia pulmonar a céu aberto para investigação diagnóstica. Pacientes em seguimento, já submetidos previamente à biópsia pulmonar e que puderam ser contatados também foram convocados. Foram excluídos pacientes por recusa em submeterem-se aos testes funcionais, ou ainda por não conseguir realizá-los adequadamente. Todos os indivíduos envolvidos foram devidamente informados a respeito dos procedimentos do estudo e formalizaram sua anuência através do termo de consentimento pós-informação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Através da anamnese e da revisão do prontuário médico foram obtidos dados clínicos e demográficos de cada um dos indivíduos. Informações como duração e classificação dos sintomas, presença de limitação para atividades diárias, história ocupacional e de hábito tabágico foram registradas.

3.b) Controles normais

Foram selecionados indivíduos normais, não portadores de doenças ou sintomas respiratórios, para serem submetidos aos testes de avaliação funcional, com o objetivo de constituir um grupo controle. Estes indivíduos foram devidamente informados acerca dos objetivos e procedimentos do estudo, tendo manifestado sua concordância através do termo de consentimento pós-informado.

3.c) Provas de função pulmonar

Os testes de função pulmonar foram utilizados para caracterizar a presença de limitação funcional respiratória, caracterizar o padrão funcional da população estudada e para pesquisar a presença de sinais de limitação

ao fluxo aéreo, com particular interesse na função das pequenas vias aéreas.

3.c.1) Equipamentos

Dois diferentes modelos de aparelhos para os testes de função pulmonar, de acordo com a data da realização das medidas funcionais, foram usados: (i) Collins GS II® (Ferraris Respiratory - Louisville CO, EUA), dotado de espirômetro volumétrico (campânula), pletismógrafo de corpo inteiro (volume constante = 980 L) e difusão pela técnica do monóxido de carbono (CO, cuja concentração foi determinada através de leitor infravermelho) e (ii) Elite DX® (Medical Graphics Corporation - St. Paul MN, EUA), com espirômetro do tipo sensor de fluxo bi-direcional (transdutor diferencial de pressão tipo "Pitot", com faixa de leitura de ± 18 L/s), pletismógrafo de corpo inteiro (volume constante = 699 L), medida da difusão através da técnica do monóxido de carbono (leitura das concentrações por cromatografia gasosa) e medida do volume de fechamento através da técnica de lavagem de Nitrogênio (N2) após respiração única de Oxigênio (O2) puro (medida direta da concentração de N₂ por espectrometria por emissão). Os equipamentos utilizados são validados para os testes realizados e atendem às normas estabelecidas

pelas sociedades americana e européia de doenças respiratórias (*American Thoracic Society* / *European Respiratory Society*) ¹⁸. As rotinas de calibração preconizadas pelos fabricantes dos equipamentos foram seguidas. Todos os testes foram realizados sob supervisão e orientação de técnico habilitado em treinado, com experiência na condução de testes de função pulmonar.

3.c.2) Manobra de Capacidade Vital

As manobras de capacidade vital forçada (CVF), em que o indivíduo realiza uma expiração forçada, sem hesitação, a partir da capacidade pulmonar total (CPT) até o volume residual (VR), permitiram a obtenção das alças ins e expiratórias da curva fluxo x volume. Os indivíduos foram examinados na posição sentada, conectados ao espirômetro através de uma peça bucal, tendo suas narinas ocluídas por um grampo nasal para evitar vazamentos. Os critérios convencionais de aceitabilidade foram utilizados para seleção das manobras, incluindo a presença de um início de expiração explosivo e sem hesitação, a presença de pico de fluxo nítido e precoce, volume retro-extrapolado inferior a 5% da Capacidade Vital (ou 150 mL, o que for correspondente ao maior volume), duração mínima da expiração de 6 segundos e/ou a presença de platô de volume nos 2 segundos finais.

com variabilidade de VEF₁ e CVF menor que 150 mL. A realização das manobras, assim como a seleção dos resultados, seguiu os critérios estabelecidos nas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar

Os valores selecionados de CVF, do volume exalado no primeiro segundo (VEF₁), e a relação VEF₁/CVF foram expressos como porcentagem dos valores normais calculados segundo recomendação da *European Respiratory Society* ¹⁹. Para efeito de normalização, os fluxos intermediários médios (fluxo expiratório forçado médio entre 25–75% da CVF – FEF_{25–75%}) e instantâneos a 50% e 75% da CVF (respectivamente FEF_{50%} e FEF_{75%}), também obtidos desta manobra, foram expressos como CPT/s, através da relação com a capacidade pulmonar total medida, (respectivamente FEF_{25–75%}/CPT, FEF_{50%}/CPT e FEF_{75%}/CPT).

Foi realizada também a manobra de capacidade vital lenta, na qual o indivíduo executa uma expiração completa a partir da insuflação pulmonar máxima, entretanto sem utilizar esforço expiratório máximo. Os resultados desta manobra foram usados na composição do cálculo dos volumes pulmonares.

3.c.3) Medidas de Volumes Pulmonares

Para obtenção dos volumes pulmonares, foi feita a mensuração do volume gasoso torácico (VGT) utilizando a técnica de pletismografia de corpo inteiro, segundo técnica clássica ^{20, 21}. A partir da capacidade residual funcional (CRF), o indivíduo dentro da cabine fechada executava manobras alternadas de compressão e descompressão torácica de pequena amplitude e alta freqüência (entre 60 e 90 oscilações por minuto) contra a válvula do sistema fechada, ao mesmo tempo em que eram registradas as variações de pressão na cabine e na via aérea proximal (junto ao bucal). A inclinação da relação entre as variações de pressão na via aérea e na cabine foi utilizada para determinação do VGT, que neste caso representa a CRF. Foram calculados VR e CPT a partir do VTG, utilizando-se a composição com os valores obtidos na manobra de capacidade vital. Os resultados obtidos foram expressos como porcentagem dos valores calculados normais ¹⁹.

3.c.4) Medida da Difusão

A medida da difusão dos pulmões foi utilizada para caracterização da amostra de pacientes quanto ao acometimento do parênquima pulmonar, não consistindo índice de avaliação das pequenas vias aéreas. Foi utilizada técnica clássica de respiração única utilizando monóxido de carbono (CO) ²²,

associada às recomendações mais recentemente incorporadas ¹⁸. A manobra foi repetida por pelo menos duas e até um máximo de cinco vezes. Os resultados foram expressos como porcentagem do previsto ¹⁹.

3.c.5) Medida da Resistência das Vias Aéreas

A manobra para medida da resistência das vias aéreas foi realizada pela técnica da pletismografia de corpo inteiro 23. Dentro da cabine fechada e conectado ao pneumotacógrafo, o indivíduo era solicitado a realizar, a partir da CRF, manobras de respiração rápida (frequência respiratória entre 60 e 90 ciclos por minuto) com o sistema inicialmente aberto. Nesta situação eram registrados o fluxo através da via aérea proximal e a variação de pressão na cabine (Fluxo/ ΔP_{PLETS}). Seqüencialmente, a válvula do aparelho era fechada, impedindo a geração de fluxo, mantendo-se o esforço alternado (ins e expiratório) com as mesmas amplitude e frequência, agora contra o obturador, enquanto eram registradas as variações de pressão na porção proximal da via aérea e na cabine ($\Delta P_{Prox}/\Delta P_{PLETS}$). A combinação entre os dois tempos da manobra permite a determinação da resistência das vias aéreas (RAW) (Figura 2). Para cada indivíduo, foi relatada a média de pelo menos três manobras com variação inferior a 10%.

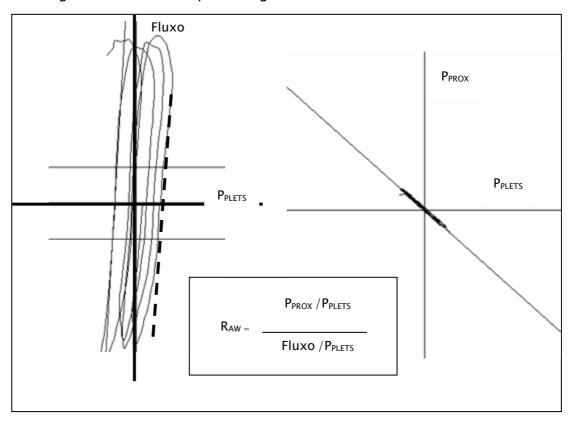


Figura 2 - Curvas do pletismógrafo e cálculo da R_{AW}

A partir da medida da R_{AW} foi calculada a condutância das vias aéreas $(G_{AW}=1/R_{AW})$, assim como a condutância específica das vias aéreas obtida pela sua correção para o volume pulmonar no qual a medida foi realizada $(sG_{AW}=G_{AW}/VTG)$. Os valores de R_{AW} e sG_{AW} foram expressos, respectivamente, em $cmH_2O/L/s$ e $1/cmH_2O.s$.

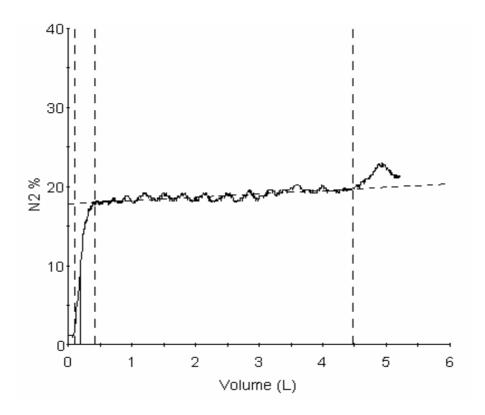
3.c.6) Medida do Volume de Fechamento das Vias Aéreas

Para a medida do volume de fechamento (VF) das vias aéreas, foi utilizada a técnica de lavagem de N₂ em respiração única. Resumidamente, os indivíduos fizeram inspiração lenta e completa (partindo do VR até a CPT) de oxigênio a 100%, seguida de nova expiração até o VR, enquanto o aparelho registrava a curva da concentração de N₂ no ar exalado em função do volume medido pelo pneumotacógrafo. Uma referência visual era utilizada para que os fluxos (em módulo) tanto na ins quanto na expiração fossem menores que 0,5 L/s. Pela análise da curva N₂% x Volume foi selecionado o ponto de transição entre o platô alveolar e a subida da concentração de N₂ (fases III e IV, respectivamente – Figura 3). O VF em cada manobra foi determinado como sendo o volume exalado a partir deste ponto até o VR. Foram aceitas manobras com volumes correspondentes a pelo menos 90% da capacidade vital. Os valores relatados foram calculados

utilizando-se a média de pelo menos duas manobras com variação menor que 10%. Todas as manobras foram feitas na posição sentada ^{24, 25}.

A partir da determinação do VF, foi calculada a Capacidade de Fechamento (CF), que corresponde ao volume pulmonar absoluto no qual ocorre a transição entre as fases III e IV, calculada pela soma do VF e VR (CF = VR + VF). Foram utilizados os dados de CF normalizados pela CPT através da relação CF/CPT.

Figura 3 - Curva de N2% x Volume na determinação do VF



3.d) Medidas invasivas da mecânica respiratória

Um sistema especial de monitorização foi utilizado para a obtenção de dados adicionais sobre a mecânica respiratória. Este sistema dispõe de dois canais de medida de pressão e um de fluxo, permitindo o registro simultâneo da pressão proximal na via aérea (P_{PROX}), da pressão esofágica (P_{ES}) e dos fluxos respiratórios. Com o auxílio de um computador equipado com um programa configurado especificamente para esta finalidade ²⁶, estes sinais foram registrados e armazenados durante a realização de manobras respiratórias, para posterior análise.

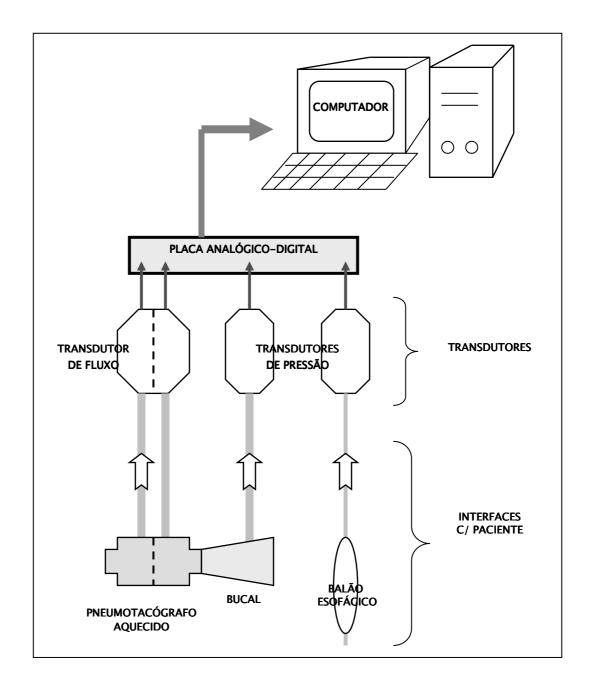
3.d.1) Equipamentos

O sistema era composto por dois sensores de pressão do tipo piezoelétrico (*Valydine*® MP45 ± 100 cmH₂O – *Engineering Corp.* – Northridge CA, EUA) para o registro de P_{PROX} e P_{ES}, além de um sensor de fluxo do tipo transdutor diferencial de pressão (*Valydine*® DP45 ± 2 cmH₂O *Engineering Corp.* – Northridge CA, EUA). Uma sonda esofágica (*SmartCath Esophageal Cathether*®, *Viasys*, Palm Springs CA, EUA), dotada de um balão inflável de 10 cm de extensão na sua extremidade, era posicionada no terço distal do esôfago e conectada a um dos transdutores de pressão para

registro da P_{ES}. Em um bucal de borracha, que ficava adaptado aos lábios do paciente, era adaptado um pneumotacógrafo (*Hans Rudolph*® – Kansas OH, EUA), cujos compartimentos eram conectados a cada um dos lados do transdutor diferencial de pressão por extensão tubular de látex. A presença de uma abertura lateral na peça bucal permitia a conexão desta com o outro transdutor de pressão, permitindo a monitoração da pressão proximal da via aérea (Figura 4).

Depois de transformados em corrente elétrica pelos transdutores, os sinais eram direcionados para uma placa analógico-digital (*National Instruments* - Texas EUA) que estabelecia a interface com um microcomputador. As informações eram manipuladas no microcomputador por um programa (LabView® *National Instruments* - Texas TX, EUA). Este programa foi configurado especificamente para manusear os dados de mecânica respiratória, incluindo as etapas de aquisição, armazenamento e análise ²⁶. A freqüência de aquisição dos sinais foi programada em 200 Hz. Antes de monitorar cada paciente, era feita a calibração dos transdutores de pressão através de uma coluna de água graduada em centímetros (zero e 20 cmH₂O acima da pressão atmosférica). O sensor de fluxo também recebia uma calibração com auxílio de uma seringa de precisão com volume de 3 L.

Figura 4 - Esquema representativo do sistema de aquisição dos dados de mecânica pulmonar invasiva



Uma vez calibrado o sistema de aquisição dos sinais, eram realizados os procedimentos de conexão do paciente aos sensores. O balão esofágico era locado no terço distal do esôfago, após passagem por via trans-nasal. Seu posicionamento era ajustado com auxílio de um teste no qual, após a oclusão do bucal, o indivíduo executava esforços ins e expiratórios alternados, registrando-se as variações de P_{PROX} e P_{ES}. A posição ideal para o balão esofágico era aquela que produzisse relação ΔP_{PROX}/Δ P_{ES} mais próxima de um. Procurou-se também um posicionamento que minimizasse a interferência gerada pelos batimentos cardíacos. A P_{ES} foi utilizada como meio de se aferir a pressão pleural (P_{PL}).

O pneumotacógrafo era ligado a uma fonte de calor para mantê-lo aquecido a 37°C, de tal modo que as medidas de volumes correspondessem às condições corporais de temperatura (BTPS).

Todas as mensurações foram realizadas com o indivíduo sentado em poltrona com apoio para os braços e utilizando-se um grampo nasal que impedia o vazamento de ar pelas narinas

3.d.2) Mecânica respiratória durante respiração espontânea

Uma vez instalado o sistema, era feito registro do indivíduo em respiração espontânea, durante um minuto. As curvas representativas dos sinais primariamente medidos (PPROX, PES e Fluxo) eram visíveis na tela do computador em tempo real. Foram obtidos e analisados dois períodos independentes de um minuto para cada indivíduo estudado. Os valores relatados para cada parâmetro correspondem às médias das duas medidas. A maneira pela qual foram calculados parâmetros adicionais a partir dos primariamente mensurados está descrita a seguir.

Cálculo do Ciclo Médio: após o término da aquisição dos dados, estes sinais eram processados da seguinte forma: cada ciclo respiratório tinha seu início definido pela curva de fluxo, sendo então analisados os ciclos individualmente. Era verificado o tempo de duração de cada ciclo individual e construído um histograma com a distribuição das durações, com média e desvio padrão. Ciclos respiratórios com duração além de um desvio padrão acima ou abaixo da média foram desconsiderados. Era, então, calculado o tempo médio de duração de todos os ciclos selecionados (ΔT_{CM}). Utilizandose a interpolação de pontos, transformava-se cada ciclo real individual em um respectivo ciclo teórico, com a mesma duração (e o mesmo número de pontos) da média. Feito isto, era então possível calcular o ciclo médio para

cada um dos sinais estudados (P_{ES}, P_{PROX} e Fluxo). Este ciclo médio resulta da média de todos os pontos em posições equivalentes de cada um dos ciclos teóricos interpolados. O resultado final é que o período de um minuto de duração, contendo vários ciclos respiratórios (usualmente entre 15 e 20), era representado por um único ciclo para cada um dos sinais obtidos.

Cálculos das variáveis mecânicas do sistema respiratório: (a partir dos ciclos médios gerados): As expressões a seguir indicam a forma como foram obtidas variáveis adicionais, a partir daquelas medidas diretamente.

Volume corrente (V_T) = calculado pela integral do sinal de fluxo

Frequência respiratória (f)
$$f = \frac{60}{\Delta T_{\text{CM}}}$$

Pressão transpulmonar (
$$P_{TP}$$
) $P_{TP} = P_{PROX} - P_{ES}$

A equação do movimento do sistema respiratório foi utilizada para a determinação da complacência e resistência pulmonares (C_L e R_L respectivamente) calculadas de maneira dinâmica durante a respiração corrente. Foi utilizada a técnica dos mínimos quadrados para a determinação dos valores C_{DIN} e R_L que melhor satisfariam a equação do

movimento, gerando melhor coeficiente de correlação. Foi calculada também a constante de tempo do sistema respiratório.

Equação do movimento do sistema respiratório

$$P_{TP} = (Fluxo x R_L) + (Volume / C_{DIN})$$

Constante de Tempo (
$$\tau$$
) $\tau = R_L x C_{DIN}$

3.d.3) Manobra da Complacência Dinâmica durante aumento da Freqüência Respiratória

Com o objetivo de avaliar o comportamento da C_{DIN} frente às variações da freqüência respiratória, foi realizada seqüência de aquisição na qual os indivíduos eram orientados a realizar respirações correntes com freqüências respiratórias progressivamente mais elevadas, seguindo a orientação visual e sonora de um metrônomo. A freqüência inicial era de 20 respirações por minuto (rpm), sofrendo incrementos de 10 até chegar a 100 rpm. Os indivíduos permaneciam na freqüência solicitada durante 20 segundos, sendo orientados a manter o nível da CRF e o grau de esforço inspiratório, variando somente a velocidade. Nos intervalos entre os períodos de cada

uma das freqüências sob orientação do metrônomo (Korg MA-30 Tóquio Japão), era permitido um retorno à respiração corrente para descanso, ocasião em que eram realizadas duas manobras de inspiração máxima para homogeneização da história pulmonar. O cálculo dos parâmetros mecânicos em cada uma das freqüências respiratórias seguiu a mesma metodologia usada para a respiração espontânea.

Foi então construído gráfico para avaliar o comportamento da complacência dinâmica (C_{DIN}) em função das variações na freqüência respiratória (neste caso a C_{DIN} foi expressa em percentual da complacência basal obtida durante a respiração espontânea). Com base neste gráfico foi feita uma regressão linear e obtida a inclinação média de variação da C_{DIN} em relação ao aumento da freqüência (Inclinação C_{DIN}).

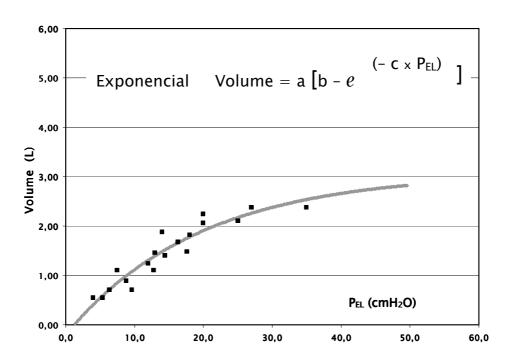
3.d.4) Curva Pressão x Volume estática dos pulmões

Para obtenção da curva pressão x volume (PxV) dos pulmões, ainda sob monitorização invasiva, os indivíduos realizaram manobra inspiratória, partindo do VR em direção à CPT, executando várias pausas de 2 a 3 segundos de duração. O objetivo era obter cerca de oito a dez pausas entre VR e CPT, nas quais seriam obtidos a P_{TP} e o volume. Durante as pausas, o indivíduo deveria permanecer com a glote aberta, sustentando o

volume pulmonar sem gerar fluxo, de tal modo que a P_{TP} seria correspondente à pressão de recolhimento elástico do pulmão (P_{EL}) no respectivo volume. Cada indivíduo realizou pelo menos duas manobras. Todos os pontos obtidos, que expressavam a correlação entre P_{EL} e volume foram colocados em um eixo cartesiano, tendo sido utilizado um modelo de regressão exponencial para construir uma curva que melhor representasse os pontos reais (Figura 5). Com base nesta curva exponencial teórica, foram realizados cálculos para inferir sobre as propriedades mecânicas dos pulmões. A inclinação da exponencial no ponto correspondente à CRF foi utilizada como representativa da complacência estática do pulmão (C_{EST}) na sua alça inspiratória. A diferença entre os valores de complacência medidas próximas à CRF nas condições estática (curva PxV) e dinâmica (durante a respiração espontânea) também foi calculada (C_{EST} - C_{DIN}).

Figura 5 - Exemplo de curva P x V

Pontos correspondem aos dados obtidos e linha representa
a curva calculada pela equação exponencial



Foram determinadas ainda as pressões de recolhimento elástico dos pulmões nos volumes correspondentes a 50% e 75% da capacidade vital. Utilizando os dados da espirometria, a relação entre P_{EL} e fluxo instantâneo foi usada para o cálculo da resistência do segmento distal ao ponto de igual pressão (R_{US}) nos respectivos volumes.

$$R_{US} 50\% = P_{EL} 50\% / FEF_{50\%}$$

$$R_{US} \ 75\% \ = P_{EL} \ 75\% \ / \ FEF_{75\%}$$

3.e) Biópsia pulmonar e análise morfométrica

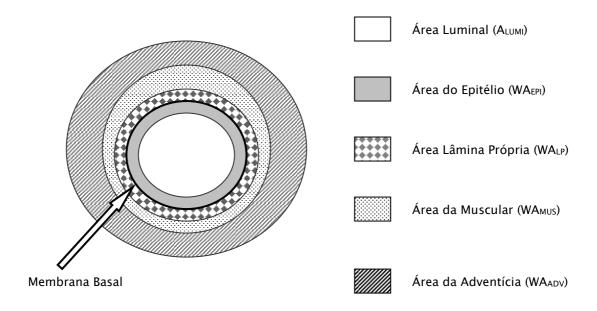
Os fragmentos de tecido pulmonar obtidos por biópsia a céu aberto foram processados (coloração Hematoxilina-Eosina) e analisados por grupo de patologistas com experiência em doenças pulmonares, pertencentes ao Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Baseado nos critérios atuais de classificação das doenças intersticiais, foi definido o diagnóstico histopatológico. Foi realizado estudo morfométrico para caracterizar quantitativamente o envolvimento das pequenas vias aéreas.

Para as medidas de caráter quantitativo foi utilizado o programa Image-Pro® Plus 4.1 *for Windows*® (*Media Cybernetics* – Silver Spring, MD, USA), conectado a uma câmera digital (JVC TK-C1380 *Color Câmera*, Victor Company of Japan Limited, Japan) acoplado a um microscópio de luz (Leica DMR, Leica Microsystems, Wetzlar GmbH, Germany).

As medidas morfométricas foram obtidas em cortes transversais de todas as pequenas vias aéreas encontradas nos espécimes de cada caso. O perímetro da membrana basal menor que 6 mm de diâmetro foi o critério para definição de pequena via aérea ²⁷. Os cortes das vias aéreas foram considerados transversais quando a relação entre o menor e o maior diâmetro foi maior que 0,6 ²⁸. As definições e nomenclatura das camadas componentes da parede das vias aéreas seguiu técnica proposta por Bai e

colaboradores ²⁹ (Figura 6). Os valores medidos foram normalizados pelo comprimento da membrana basal epitelial correspondente, sendo expressos como um quociente entre a área medida de um determinado componente da via aérea e o perímetro da membrana basal correspondente ²⁹. Para efeito da correlação entre as variáveis fisiológicas e os índices morfométricos, os pacientes foram separados em 3 grupos de acordo com os tercis determinados tanto pela área total quanto pela área luminal.

Figura 6 - Definições das áreas dos componentes da parede bronquiolar



3.f) Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas através de freqüências e as variáveis continuas através de média e desvio padrão. O teste de Kolmogorof-Smirnov indicou distribuição normal para os parâmetros estudados. Foram comparadas as médias entre os grupos PH x PIF e controle x pacientes através de teste t não pareado. Para análise dos marcadores funcionais nos tercis gerados conforme os índices morfométricos, a comparação entre os três grupos foi feita por ANOVA com correção post-hoc de Bonferroni. A análise de correlação para verificar a concordância entre os métodos foi realizada através do teste de Pearson. Todos os cálculos foram realizados com auxílio do programa SPSS versão 10. Foram fixados valores de p < 0,05 para expressar diferenças significativas.

4 - RESULTADOS

4.a) Caracterização da população de pacientes

Durante o período do estudo, 26 pacientes foram elegíveis para os testes funcionais (18 em pré-operatório de biópsia pulmonar e 8 convocados entre 6 e 30 meses após terem se submetido ao procedimento). No entanto, apenas 20 foram incluídos (2 não concordaram em participar, 2 não conseguiram realizar adequadamente as manobras respiratórias necessárias para obtenção de medidas funcionais adequadas e os outros 2 foram excluídos pelo critério diagnóstico: linfoma pulmonar e bronquiolite constritiva). Foram também selecionados sete indivíduos normais, sendo que um não pode ser incluído por não conseguir realizar adequadamente a prova de função pulmonar. Dos seis indivíduos normais estudados, três não realizaram as medidas de mecânica pulmonar invasiva.

A relação dos pacientes estudados, contendo dados individuais de idade, sexo e diagnóstico histopatológico é mostrada a seguir (Tabela 1). A distribuição dos diagnósticos foi: 20% (n=4) de Pneumonite por Hipersensibilidade (PH) e 80% (n=16) de pneumopatias intersticiais fibrosantes (PIF). Dentre os 16 casos deste último grupo, seis não puderam ser classificados sob o ponto de histológico, enquanto 10 tiveram padrão definido como Pneumonia Intersticial Usual (UIP). Todos os casos de PH apresentavam componente fibrosante significativo à tomografia, motivo

pelo qual foram casos eleitos para biópsia pulmonar a céu aberto para esclarecimento diagnóstico. Apesar de haver esta diversidade em relação ao diagnóstico histopatológico, as características funcionais como CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF e D_LCO apresentaram médias similares entre os grupos, assim como, a carga tabágica. A idade e a CPT foram as principais variáveis que apresentaram comportamento diferente entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 1 - Dados demográficos e diagnóstico histológico dos pacientes

PACIENTE	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO
1_MSCF	F	47	PH
2_JVS	М	66	PIF (UIP)
5_JSP	F	68	PH
6_AF	М	67	PIF (UIP)
11_VLS	F	53	PH
12_PSL	М	61	PIF (UIP)
13_DJM	М	61	PH
14_MT	М	74	PIF
15_MVPS	F	64	PIF
16_MQS	М	67	PIF (UIP)
1 <i>7_</i> AFE	М	62	PIF (UIP)
18_EC	М	58	PIF
19_JSS	F	54	PIF
20_JMS	М	64	PIF
21_EFR	М	69	PIF (UIP)
22_JAJ	М	59	PIF (UIP)
23_WA	М	56	PIF (UIP)
24_CE	М	57	PIF
25_NMGM	F	43	PIF (UIP)
26_JPV	М	66	PIF (UIP)

 $PH = Pneumonite\ por\ Hipersensibilidade$

PIF = Pneumopatia Intersticial Fibrosante crônica

UIP = padrão Pneumonia Intersticial Usual

Tabela 2 - Dados clínicos e funcionais nos grupos de pacientes

	PH n=4	PIF n = 16	p
Idade (anos)	46 ± 15,9	61,7 ± 7,3	0,007
Sexo Masculino	1 (25%)	13 (81,3%)	
Tabagismo	2 (50%)	10 (62,5)	
Carga Tabágica (anos-maço)	41,5 ± 37,5	41,3 ± 23,6	0,992
Classe Funcional Dispnéia I II III IV	2 (50%) 2 (50%) 0 0	2 (12,5%) 8 (50%) 6 (37,5%) 0	
CVF (% predito)	66 ± 6	63 ± 13	0,629
VEF ₁ (% predito)	69 ± 9	$67,2 \pm 14,7$	0,829
VEF_1 / CVF (% predito)	110 ± 11	112 ± 10	0,778
FEF _{25-75%} /CPT	$0,75\pm0,36$	$0,79\pm0,39$	0,842
CPT (% predito)	76,4 ± 17,2	56,2 \pm 8	0,002
D _L CO (% predito)	42,5 ± 18	41,2 ± 16	0,890

Foi realizada a comparação dos grupos (PH e PIF) também quanto aos parâmetros fisiológicos mais especificamente relacionados à função das pequenas vias aéreas e aos dados de mecânica respiratória obtidos através da monitoração invasiva (Tabela 3). Novamente observa-se um comportamento homogêneo, não havendo nenhum aspecto que destacasse uma diferença relevante entre os grupos.

Tabela 3 - Parâmetros de avaliação funcional das pequenas vias aéreas e medidas de mecânica invasiva.

	PH n=4	PIF n = 16	p*
FEF _{25-75%} /CPT	0,75 ± 0,36	0,79 ± 0,39	0,842
FEF _{50%} / CPT	1,22 ±0,73	$1,08\pm0,57$	0,679
FEF _{75%} / CPT	$0,47\pm0,34$	$0,29\pm0,14$	0,112
R _{AW} (cmH ₂ O/L/s)	$0,83\pm0,\!40$	$1,45\pm0,92$	0,370
sG _{AW} (1/cmH ₂ O.s)	$0,43\pm0,02$	0,47 \pm 0,28	0,840
R_L (cmH2O/L/s)	$5,97\pm3,38$	$3,65\pm2,51$	0,139
T (s)	$0,315 \pm 0,337$	0.163 ± 0.09	0,435
C_{DIN} (mL/cmH ₂ O)	48 ± 29	50 ± 17	0,853
C_{EST} (mL/cmH ₂ O)	99 ± 42	76 ± 25	0,164
Δ C _{EST} – C _{DIN} (mL/cmH ₂ O)	51 ± 26	$26,3\pm21,7$	0,061
R _{US} 50% (cmH ₂ O/L.s)	$2,82\pm1,74$	$4,54\pm2,77$	0,258
R_{US} 75% (cmH ₂ O/L.s)	5,29 ± 7,05	$6,34\pm4,06$	0,691
Inclinação C _{DIN} x f	- 0,58 ± 0,22	-0,64 ± 0,17	0,565

4.b) Dados de Morfometria das Vias Aéreas

Foram analisadas as lâminas de 16 dos pacientes estudados, sendo quatro portadores de PH. Quatro dos pacientes com PIF não tiveram dados morfométricos por extravio do material (blocos de parafina), ficando indisponíveis para análise.

Com base nos achados histopatológicos, nos casos de PH, além do processo fibrosante do parênquima pulmonar, foi caracterizada a presença de bronquiolite. A presença de distorção das paredes das pequenas vias aéreas, que estavam espessadas por fibrose e inflamação, foi descrita nos quatro casos estudados. As lâminas de portadores de PIF não apresentaram esta característica. No entanto, ao proceder as medidas morfométricas, não foi possível caracterizar diferença marcante entre os pacientes com PH e PIF quanto às áreas dos diferentes componentes da parede bronquiolar (Tabela 4). Por outro lado, o padrão observado na população de pacientes estudados (PH + PIF) foi muito diferente do padrão de controles de pulmões normais, estudados previamente pelo grupo de Patologia Pulmonar do HC-FMUSP 13. Os dados morfométricos de controles normais não fizeram parte deste estudo, sendo apresentados apenas como referência de comparação, por isto não tendo sido submetidos à comparação por teste estatístico (Tabela 5).

Tabela 4: Análise morfométrica das pequenas vias aéreas

	PH n=4	PIF n = 12	p
Área Luminal (µm²)	24,2 ± 5,8	35,5 ±19,4	0,279
Área do Epitélio (μm²/μm)	20,8 ± 3,6	23,2 ± 9	0,619
Área Lâmina Própria (µm²/µm)	13 ± 1,8	20,6 ± 11,2	0,210
Área Muscular (µm²/µm)	17,9 ± 6,1	23,5 ± 13	0,433
Área Adventícia (µm²/µm)	44,7 ± 13,8	68,3 ± 31,5	0,174
Área Total (µm²/µm)	96,4 ± 18,7	135,6 ± 54	0,185
Perímetro Membrana Basal (µm)	1740 ± 441	2549 ± 865	0,099

Tabela 5: Análise morfométrica das pequenas vias aéreas

	Controles Normais 13 n=10	Total Pacientes (PH + PIF) n = 16
Área Luminal (µm²)	80,2 ± 28,4	32,6 ± 17,6
Área do Epitélio (µm²/µm)	14,8 ± 5,8	22,6 ± 8
Área Lâmina Própria (μm²/μm)	10,7 ± 5,7	18,7 ± 10,2
Área Muscular (µm²/µm)	19,4 ± 7,9	22,1 ± 11,7
Área Adventícia (μm²/μm)	34,2 ± 15,4	62,4 ± 29,6
Área Total	79,1	125,8
Perímetro M. Basal (µm)	1594 ± 415	2347 ± 847
t La comencia de la come La comencia de la comencia del comencia de la comencia de la comencia del comencia de la comencia del comencia del comencia de la comencia del comencia de la comencia de la comencia del comenc		unanananananananananananananan

4.c) Função Pulmonar

Uma vez caracterizada a uniformidade do grupo de pacientes, especialmente em relação aos parâmetros funcionais e morfométricos de avaliação das pequenas vias aéreas, apesar dos diferentes diagnósticos histopatológicos presentes, foi feita análise comparativa do grupo total de pacientes em relação aos controles normais avaliados no estudo. Partindose da demonstração de que as características morfométricas em relação às pequenas vias aéreas da população estudada foram bastante diferentes do padrão normal, as eventuais discrepâncias entre pacientes e controles evidenciadas pelos testes funcionais poderiam também expressar este acometimento.

O grupo controle foi composto por seis indivíduos, todos do sexo masculino, dos quais 2 (33%) fumantes (1 atual e 1 ex-fumante). Apesar da carga tabágica média ter sido similar entre os grupos, um indivíduo do grupo controle (fumante atual) apresentou carga tabágica elevada (100 anos-maço), o que fez com que a dispersão deste parâmetro ficasse grande neste grupo. A despeito deste fato, o indivíduo não apresentava sintomas respiratórios e a avaliação funcional pulmonar (volumes, fluxos, difusão e trocas gasosas) foi normal.

A comparação entre os grupos mostrou diferenças relevantes em vários aspectos funcionais. Em relação aos parâmetros convencionais dos testes de função pulmonar (Tabela 6), o grupo de pacientes apresentou VEF1, CVF e CPT significativamente menores, o que está de acordo com o padrão classicamente restritivo observado nas doenças fibrosantes do parênquima pulmonar. As distribuições dos marcadores funcionais nos grupos estão representadas nas Figuras 7 a 12. Os indicadores de fluxos corrigidos para os volumes pulmonares também foram diferentes, e mostraram tendência a fluxos aumentados na população de pacientes.

Tabela 6 - Testes de função pulmonar

	Pacientes n = 20	Controles n = 6	p
Idade (anos)	58,6 ± 11	61,2 ± 15,2	0,645
Carga Tabágica (anos-maço)	41,3 ± 24,2	48 ± 45	0,912
CPT (% predito)	60,2 ± 12,9	94 ± 12,8	< 0,001
CVF (% predito)	64 ± 11	112 ± 14	< 0,001
VEF ₁ (% predito)	68± 13,5	103 ± 15,3	< 0,001
VEF ₁ / CVF (% predito)	111 ± 10	95 ± 7	0,001
FEF _{25-75% /} CPT (% predito)	$0,78\pm0,37$	$0,35\pm0,16$	0,001
FEF _{50%} / CPT	1,11 ± 0,59	$0,52\pm0,19$	0,001
FEF _{75%} / CPT	$0,33\pm0,2$	$0,11\pm0,07$	0,014
R_{AW} (cmH $_2$ O/L/s)	$1,37\pm0,89$	$1,00\pm0,53$	0,348
SG _{AW} (1/cmH ₂ O.s)	0,46 ± 0,23	0,34 ± 0,15	0,303

Figura 7 - Distribuição das medidas de CPT

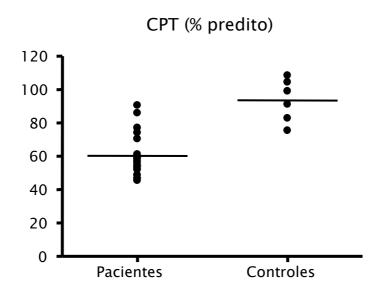


Figura 8 - Distribuição das medidas de VEF1

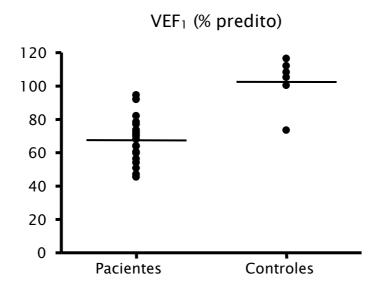


Figura 9 - Distribuição das medidas de VEF₁/CVF

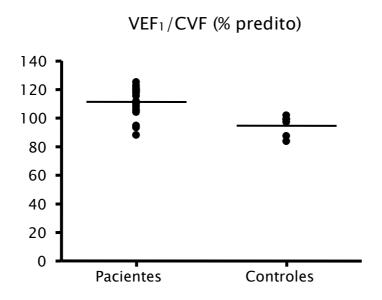


Figura 10 - Distribuição das medidas de FEF 25-75% / CPT

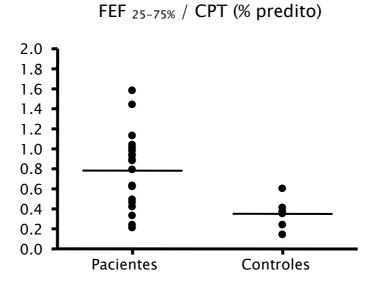


Figura 11 - Distribuição das medidas de FEF $_{50\%}$ / CPT

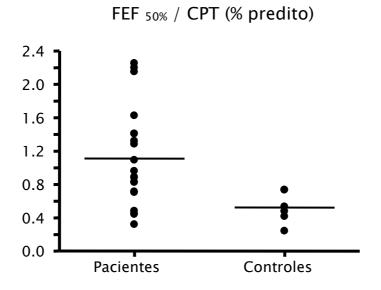
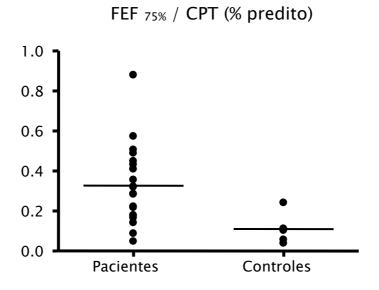


Figura 12 - Distribuição das medidas de FEF $_{75\%}$ / CPT



4.d) Volume de Fechamento

Em relação aos dados de volumes de fechamento (VF), não foi caracterizada diferença significativa entre os grupos. O VF em valor absoluto dos pacientes foi menor que no grupo controle, entretanto quando expresso como fração da CVF medida esta diferença deixa de ser observada (Tabela 7). O mesmo ocorre em relação à capacidade de fechamento (CF) em proporção à CPT. Isto caracteriza que, mediante a redução volumétrica observada nos indivíduos com pneumopatias fibrosantes, tanto VF quanto CF estão reduzidos na mesma proporção, mantendo preservadas as frações ocupadas por estes compartimentos. A diferença entre a CRF e a CF foi calculada para explorar a possibilidade de ocorrência, nos pacientes com processo restritivo, de fenômenos de fechamento durante a respiração corrente. Também neste aspecto não ficou caracterizada diferença em relação aos controles. Por outro lado, a média da inclinação da fase III (platô alveolar) foi diferente entre os dois grupos.

Tabela 7 - Volume de Fechamento

THE RESIDENCE OF THE PROPERTY	Pacientes Controles (PH + PIF)		p
	n=20	n = 6	
VF / CVF (% predito)	24,5 ± 5,2	25,0 ± 7,3	0,859
CF / CPT (% predito)	48,5 \pm 6,0	45,9 ± 12,0	0,529
Inclinação Fase 3 (% N ₂ /L)	$5,4\pm2,9$	2,6 ± 1,4	0,046
Δ CRF – CF (L)	$0,31 \pm 0,39$	0,55 ± 0,42	0,224

 Δ CRF - CF = Diferença CRF - CF

4.e) Monitorização Invasiva da Mecânica Respiratória

Os dados obtidos pela monitoração invasiva da mecânica respiratória são apresentados a seguir, mostrando a comparação entre os pacientes e normais (Tabela 8). Ressalta-se que, para as variáveis em questão, a amostra de normais ficou reduzida a três indivíduos.

Os parâmetros calculados a partir da respiração espontânea (utilizando a regressão linear múltipla sobre a equação do movimento do sistema respiratório) não foram diferentes entre os grupos. Já a complacência calculada a partir da curva pressão volume estática (C_{EST}) foi significativamente menor no grupo de pacientes.

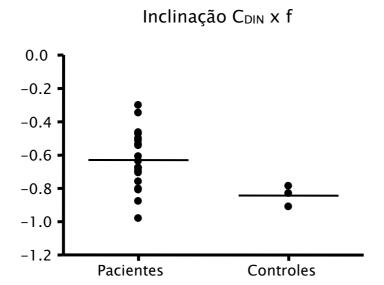
O cálculo das resistências distais ao ponto de igual pressão ($R_{US}50\%$ e $R_{US}75\%$), cuja determinação foi feita para explorar as propriedades fluxoresistivas nas vias aéreas distais não se mostrou diferente entre os grupos.

Com relação à inclinação média da curva de variação da complacência dinâmica com o aumento da freqüência respiratória, houve umaou tendência a ser diferente entre os grupos, sendo menor no grupo de pacientes em relação aos controles (Figura 13).

Tabela 8 -Monitorização invasisva a mecânica respiratória

	Pacientes (PH + PIF) n=20	Controles $n = 3$	p
V _T (L)	0,46 ± 0,16	0,40 ± 0,12	0,553
f (rpm)	$19,5 \pm 6,5$	$14,7 \pm 4,6$	0,233
R_L (cm $H_2O/L.s$)	4,11 ± 2,8	2,63 ± 1,1	0,380
T (s)	0,193 ± 0,16	0,341 ± 0,02	0,152
C_{DIN} (mL/cmH ₂ O)	50 ± 19	147 ± 66	0,125
C_{EST} (mL/cmH2O)	81 ± 29	135 ± 43	0,010
Δ C _{EST} – C _{DIN} (mL/cmH ₂ O)	32 ± 24	-12 ± 74	0,423
R_{US} 50% (cmH ₂ O/L/s)	4,20 ± 2,65	$4,83\pm4,0$	0,722
R_{US} 75% (cmH ₂ O/L/s)	$6,13 \pm 4,60$	11,16 ± 8,81	0,129
Inclinação C _{DIN}	- 0,63 ± 0,17	- 0,84 ± 0,06	0,05

Figura 13 - Distribuição das medidas Inclinação $C_{\text{DIN}} \ x \ f$



4.f) Relação entre alterações morfométricas e funcionais

Para avaliar se os dados funcionais seriam capazes de identificar as alterações caracterizadas pelos índices morfométricos, o grupo de pacientes foi dividido em tercis conforme a área luminal e também conforme a área total da parede das vias aéreas. Em cada caso, as médias dos parâmetros funcionais associados à função das pequenas vias aéreas foram comparadas por análise de variância (ANOVA) entre os três grupos formados. Quando categorizados segundo a área luminal, houve diferença significativa entre o 1° e 2° tercis para VEF₁ (% do predito) e R_{US}75% (Tabela 9). Em relação aos grupos formados pela área total, não houve diferença significativa em relação a nenhum parâmetro.

Tabela 9 - Índices funcionais de pequenas vias aéreas conforme A_{LUMI}

	1° Tercil n=5	2° Tercil n=6	3° Tercil n=5	p
Асимі	18,8 ± 1,8	26,5 ± 4,8	54,0±15,9	0,001\$#
VEF ₁ (% predito)	57 ± 9	80±11	67±27	0,029*
VEF ₁ / CVF (% predito)	103 ± 13	116±4	112±12	0,120
FEF _{25-75%} / CPT (% predito)	0,59±0,50	0,85±0,13	0,80±0,50	0,547
FEF _{50%} / CPT	$0,91\pm0,78$	1,25±0,52	1,04±0,70	0,691
FEF _{75%} / CPT	0,19±0,16	0,45±0,23	0,31±0,18	0,109
VF / CVF	27,5±7	24,5±2	22,6±6	0,514
CF / CPT	51±5	50±6	47±10	0,816
R_L (cmH2O/L/s)	$6,0\pm 3,0$	3,7±2,5	2,8±2,0	0,189
T (s)	0,35±0,28	0,14±0,06	0,15±0,08	0,107
C _{DIN} (mL/cmH ₂ O)	58±24	41±16	59±17	0,260
C_{EST} (mL/cmH ₂ O)	89±36	82±30	78±11	0,319
R_{US} 50% (cmH ₂ O/L/s)	5,7±3,9	3,6±2,4	4,3±2,3	0,516
R_{US} 75% (cmH ₂ O/L/s)	11±6	3,5±2,6	$6,15\pm2,4$	0,024*
Inclinação C _{DIN}	-0,71±0,12	-0,52±0,12	-0,65±0,26	0,210

Nível de significância entre: *1° e 2° tercis \$1° e 3° tercis #2° e 3° tercis

5 - DISCUSSÃO

As afecções intersticiais pulmonares caracterizam-se por comprometimento radiológico e funcional semelhantes, apesar de serem secundárias a mais de uma centena de causas diferentes. O clássico padrão restritivo difusional é achado comum, principalmente nas fases mais crônicas, cicatriciais, desses processos. Os estudos de imagem, principalmente com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), demonstraram que apesar da impressão de se tratar de acometimento bilateral difuso, mas com predomínio nos campos inferiores, e aparentemente homogêneo, na realidade observa-se um acometimento bilateral e difuso, porém regional alternando áreas comprometidas com áreas normais. A TCAR nas pneumopatias fibrosantes, principalmente quando associadas ao padrão histológico de UIP, mostra uma predominância do quadro fibrótico na região subpleural com a formação de densificações irregulares e bronquiolectasias de tração, secundárias ao processo fibrótico do parênquima pulmonar. Ou seja, essa alternância de áreas normais com áreas comprometidas, vias aéreas e alvéolos que tendem a sofrer colapso com vias aéreas ectásicas, traz uma repercussão funcional que ainda necessita de um melhor entendimento e de uma correlação com os achados histopatológicos.

Na presente casuística, a lesão de vias aéreas foi encontrada em todas as amostras avaliadas e se caracterizou em termos morfométricos por redução da área luminal e aumento da área total, mais marcadamente ás custas do componente da adventícia das paredes bronquiolares.

Em relação aos marcadores funcionais, os principais achados foram a presença de um padrão restritivo, caracterizado por redução da CPT e da complacência. Não foram identificadas evidências que indicassem presença de limitação ao fluxo aéreo. O volume de fechamento apresentou comportamento dentro da normalidade.

5.a) Testes funcionais convencionais e propriedades elásticas dos pulmões

As características observadas na população de pacientes quanto aos testes de função pulmonar convencionais confirmaram o padrão clássico esperado para pneumopatias fibrosantes ^{11, 14, 16, 30}. Houve redução significativa do VEF₁ e da CVF em relação aos valores preditos, porém com relação VEF₁/CVF mantida normal, achado similar entre os dois grupos de padrão histopatológico envolvidos (PH e PIF). Nesta mesma direção, ficou caracterizada redução da CPT em relação aos valores preditos, definindo caráter restritivo de acometimento funcional. Novamente, isto ocorreu em

ambos os grupos de classificação histopatológica, porém aqui houve uma diferença determinada pela maior magnitude deste efeito no grupo de portadores de PIF.

Não foi caracterizada heterogeneidade entre os pacientes portadores de PH e PIF em relação a outros aspectos funcionais, em particular naqueles mais especificamente direcionados à avaliação das pequenas vias aéreas. Soma-se a isto o fato de que todos os casos de PH envolvidos neste estudo manifestavam a fase crônica da doença, caracterizada por evidente componente de fibrose, a tal ponto de terem sido elegíveis à biópsia para diagnóstico diferencial de pneumopatia intersticial fibrosante. Por estas características comuns, a análise foi conduzida de forma conjunta, a despeito das diferenças nos diagnósticos histopatológicos, o que certamente constitui fator limitante para as observações do estudo, que, portanto não devem ser particularizadas para nenhum subgrupo de classificação das doenças intersticiais.

Além das reduções volumétricas observadas, caracterizou-se aumento das pressões de recolhimento elástico dos pulmões. Este dado está de acordo com a literatura, sendo bastante reconhecida a redução de complacência secundária às alterações teciduais decorrentes do processo fibrosante 11, 14. A medida da C_{EST} foi significativamente menor no grupo de

pacientes em relação ao normal e estiveram compatíveis com o descrito na literatura ^{11, 14, 16, 30}. Esta concordância ocorreu apesar do fato de que, no presente estudo, foi obtida a curva pressão x volume dos pulmões através de manobra inspiratória, que partiu do VR, ao contrário de boa parte dos estudos da literatura, em que a medida é realizada na alça expiratória ^{11, 15, 30}. Os dados obtidos estiveram de acordo também com as medidas de complacência realizadas através da curvas P x V obtidas com os indivíduos anestesiados em ventilação mecânica, imediatamente antes da biópisa pulmonar ³¹.

Foi observado que a medida de C_{EST} foi significativamente maior que a C_{DIN} na freqüência respiratória basal, mesmo na ausência de um componente resistivo elevado, conforme sugerem os valores normais de R_L. Uma possível justificativa para este achado, seria a ocorrência de abertura de alvéolos colapsados durante a manobra de insuflação da curva P x V. No momento em que um grande número de unidades alveolares se abrisse, ocorreria grande variação volumétrica sem que houvesse grande variação na pressão trans-pulmonar, determinando uma faixa de complacência mais elevada. Entretanto, este é um argumento especulativo, não havendo dados neste estudo que possam confirmar a presença deste mecanismo.

5.b) Estudo dos fluxos

Nas pneumopatias intersticiais, os fluxos expiratórios máximos determinados pelos testes espirométricos, especialmente aqueles medidos em volumes pulmonares mais próximos da CPT, habitualmente são supranormais ¹⁷. Mesmo nas situações em que os valores absolutos destes fluxos são inferiores aos valores preditos, há que se considerar o efeito da redução volumétrica dos pulmões que ocorre nessas doenças, devido ao acoplamento existente entre fluxos e volumes pulmonares. Portanto, não é adequado interpretar-se este dado como marcador da presença de limitação ao fluxo gerada por doença intrínseca da via aérea, havendo necessidade que sejam avaliados os fluxos através de suas relações com os volumes pulmonares.

Os dados de fluxo deste estudo foram expressos na forma corrigida pela CPT. Houve diferença significativa entre pacientes e controles em relação ao FEF25-75%/CPT, FEF50%/CPT e FEF75%/CPT, todos significativamente maiores no grupo de portadores de pneumopatias intersticiais. Apesar deste dado estar de acordo com a literatura^{7, 17}, este achado por si ainda é insuficiente para descartar o acometimento intrínseco das vias aéreas. O que esta informação nos aponta é que, para determinado volume pulmonar, o fluxo expiratório máximo dos indivíduos com fibrose é

maior que em pulmões normais. Entretanto, o fluxo é determinado pela relação entre ou gradiente de pressão e resistência. Particularmente no caso das doenças intersticiais, sabe-se que o parênquima pulmonar é dotado de maior pressão de recolhimento elástico, sendo, portanto capaz de impulsionar o ar com maior intensidade. Este fator dificultaria a manifestação de limitação ao fluxo no caso da presença de doença intrínseca das vias aéreas, particularmente se o sítio de acometimento for distal, visto ser este território que representa menor contribuição para a resistência total das vias aéreas.

Um componente adicional que se deve ponderar é o efeito da interdependência. Em um contexto no qual há doença fibrosante no parênquima distal, gerando aumento do recolhimento elástico pulmonar, ocorre um aumento das forças de tração radial sobre as vias aéreas, minimizando a possibilidade de um eventual dano sobre suas paredes manifestar-se através de limitação ao fluxo aéreo.

Portanto, mostra-se bastante ineficaz a utilização do estudo dos fluxos expiratórios máximos como ferramenta de avaliação funcional das pequenas vias aéreas em uma situação onde o fenômeno de aumento da tração elástica é marcante.

5.c) Resistência das vias aéreas

Se os fluxos expiratórios máximos isoladamente não constituem marcador específico para avaliação da função das vias aéreas, as medidas de resistência potencialmente suplantariam esta limitação, uma vez que são resultantes da relação entre gradiente pressórico e fluxo.

No presente estudo, foi feita mensuração da resistência por dois métodos completamente distintos e independentes: a RAW através da pletismografia e a R_L através da regressão linear múltipla sobre a equação do movimento do sistema respiratório durante respiração espontânea no volume corrente. Além das diferenças técnicas, os resultados obtidos expressam também diferenças conceituais. Na determinação da RAW, o gradiente pressórico associado à medida refere-se à diferença de pressão entre alvéolo e atmosfera e, portanto o território relacionado à medida são exclusivamente as vias aéreas propriamente ditas. Já no caso da respiração espontânea, a diferença de pressão utilizada é a pressão transpulmonar e, portanto a medida da resistência envolve além das vias aéreas, as estruturas do parênquima pulmonar. Assim sendo, é esperado que a R_L seja maior que a R_{AW}, como de fato foi observado no estudo. Tanto entre os pacientes como entre os controles, este comportamento ficou dentro do esperado. Não foi possível caracterizar diferenças das resistências na comparação entre os grupos, independentemente da técnica utilizada para sua determinação.

A R_{AW} média foi maior nos pacientes que nos controles, ainda que não tenha atingido significância estatística. Parte deste efeito deve ser atribuível ao menor volume pulmonar dos pacientes, que sabidamente é um dos determinantes da resistência, pois a média da s G_{AW} , em que é feita a correção para o volume, também foi maior no grupo de pacientes. Entretanto, ainda assim não ficou caracterizada diferença entre os grupos.

As medidas de resistência, seja de via aérea ou pulmonar, ou ainda sua recíproca corrigida para o volume (sG_{AW}), apresentam também limitações conceituais no sentido de apontar o envolvimento de pequenas vias aéreas. Sabe-se que as vias aéreas distais contribuem apenas com uma pequena fração para a resistência total (seja ela R_{AW} ou R_L); assim, apenas um aumento muito exuberante na resistência das pequenas vias aéreas seria facilmente verificado através da medida da resistência total.

Com o objetivo de tornar o índice de resistência mais especifico para as vias aéreas distais, foi feito o cálculo da relação entre a pressão de recolhimento elástico do pulmão (determinada através da curva pressão x volume estática) e o fluxo expiratório instantâneo máximo correspondente ao mesmo volume. Este cálculo foi feito para volumes equivalentes a 50% e

75% da capacidade vital. Este índice reflete a resistência do segmento distal ao ponto de igual pressão nos volumes pulmonares correspondentes (R_{US}50% e R_{US}75%), sendo portanto representativo das vias aéreas de menor tamanho. Os dados observados mostraram que a R_{US}75% foi maior que R_{US}50% tanto nos pacientes quanto nos controles. Este dado está de acordo com o esperado, haja vista a relação inversa entre resistência e volume pulmonar. Na comparação entre os grupos, não foi caracterizada diferença de comportamento em relação a este parâmetro.

Medidas de resistência sejam elas R_{AW}, R_L ou R_{US}, são índices globais que representam o comportamento médio de um enorme número de unidades funcionais. Levando-se em conta o caráter de heterogeneidade, que assume uma proporção particularmente importante na presença de doença, percebe-se ser necessário efeito fisiopatológico de grande magnitude para permitir sua detecção por este tipo de parâmetro.

5.d) Volume de fechamento

A determinação do volume de fechamento (VF) constitui ferramenta para avaliação da função das pequenas vias aéreas. O VF expresso em valor absoluto foi menor que o normal predito no grupo de pacientes, entretanto esta redução ocorreu na mesma proporção que a redução global dos

volumes. De fato, os índices VF/CVF e CF/CPT não se mostraram diferentes entre pacientes e controles, não apontando, portanto, para a presença de lesão de via aérea nos pacientes.

Em função de haver alteração global nos volumes pulmonares e suas subdivisões nos pacientes portadores de pneumopatias fibrosantes, mesmo com a relação CF/CPT tendo apresentado um comportamento normal, foi realizado cálculo da diferença de volume entre CF e CRF, como meio de estimar, em termos volumétricos absolutos, quão longe da respiração corrente estaria a faixa de colapso destes pacientes. A diferença CRF-CF foi menor no grupo de pacientes, entretanto sem evidenciar significância estatística.

A inclinação da fase de platô alveolar (também designada fase III da curva de lavagem de N₂ em respiração única) foi significativamente maior no grupo de pacientes. Nas doenças obstrutivas, que classicamente apresentam este fenômeno, o mecanismo fisiopatológico envolvido é a presença de contraste entre áreas com constantes de tempo muito longas e outra mais preservadas, sendo, portanto, este índice um marcador de heterogeneidade do acometimento parenquimatoso e não necessariamente indicativo de doença na via aérea³²⁻³⁴. Na fibrose pulmonar, que também é uma doença

heterogênea, a presença de áreas com constantes de tempo muito baixas pode explicar o padrão observado.

O colapso de vias aéreas nas regiões gravidade-dependentes em volumes próximos do VR ocorre em pulmões normais. Este fenômeno revela que, para permanecerem abertas, as pequenas vias aéreas precisam de um volume pulmonar mínimo, o que equivaleria a dizer uma pressão transpulmonar mínima, abaixo da qual ocorreria o fechamento. A partir deste nível mínimo de pressão trans-pulmonar, a transmissão de tração radial sobre as vias aéreas exerceria o efeito necessário para sua abertura 35, 36. Sob este ponto de vista, o volume de fechamento seria determinado por uma relação entre a tendência ao colapso inerente à via aérea (em função de seus atributos específicos) e as propriedades elásticas do tecido pulmonar ao seu redor.

A aplicação destes conceitos no contexto da fibrose pulmonar permite a especulação acerca dos eventuais mecanismos fisiopatológicos. A pressão elástica aumentada do parênquima, exercendo maior tração radial seria um fator protetor contra o colapso da via aérea. Por outro lado, a predominância de doença na região alveolar aumentaria a chance de instabilidade deste compartimento, que ficaria mais sujeito ao colapso. Esta combinação de fatores poderia gerar uma situação particular, em que, ao

contrário dos pulmões normais, haveria colapso alveolar antes do colapso das vias aéreas. O envolvimento das vias aéreas, evidenciado em termos morfológicos, poderia favorecer ao colapso, uma vez que há redução da área luminal. Entretanto, a potencial redução da compressibilidade da via aérea ocasionada pelo espessamento da sua parede, poderia constituir um fator com influência oposta, protetor contra o colapso. As possibilidades de interação são complexas e os dados obtidos neste estudo não permitem concluir sobre os mecanismos envolvidos, sendo necessários estudos posteriores para melhor exploração fisiopatológica.

5.e) Complacência dinâmica e variação com a frequência respiratória

A variação da complacência dinâmica com o aumento da frequência respiratória apresentou queda abaixo de 80% da complacência inicial em todos os casos estudados, inclusive nos controles normais.

Este achado chamou bastante a atenção por estar em desacordo com o descrito na literatura. Ao apresentar esta técnica, Woolcock ³⁷ identificou 7 dentre 8 indivíduos normais que mantinham a relação C_{DIN}/C_{EST} acima de 80% até freqüências em torno de 80 respirações por minuto. Naquele estudo, ela expressou o comportamento da complacência dinâmica em termos percentuais em relação à C_{EST}. No presente estudo, devido à grande

diferença observada entre C_{DIN} e C_{EST} , provavelmente secundária à técnica de realização da curva PxV, optou-se por expressar a variação da complacência dinâmica em relação à C_{DIN} incial (com baixa freqüência respiratória).

Além desta importante diferença metodológica, outro aspecto comparativo podem ainda ser destacado. Sabe-se que a idade é um importante fator na determinação das propriedades elásticas dos pulmões, e a amostra de controles normais de Woolcock, tinha faixa etária significativamente menor (4 indivíduos entre 40 e 50 anos e 4 indivíduos abaixo de 35 anos).

Por outro lado, o teste foi descrito para avaliar pequenas vias aéreas em indivíduos com provas de função pulmonar próximas do normal, o que certamente não se aplica à amostra de pacientes deste estudo. Fulmer 11 aplicou este teste em portadores de fibrose, obtendo 7 em 18 com comportamento normal. No entanto não considerou a influência da idade, a despeito do fato de que os indivíduos que mantiveram a C_{DIN} independente da freqüência fossem significativamente mais jovens que os demais.

No presente estudo as limitações em relação aos controles também foram muito relevantes. Além da amostra ter sido pequena (n=3), ela foi composta por indivíduos de faixa etária elevada, tendo 2 deles carga tabágica significativa. Ainda assim, foi determinada a inclinação média da

curva C_{DIN} x f, na tentativa de utilizar este índice como marcador para discriminar as populações. Porém, baseado nas limitações apontadas, não seria adequado extrair conclusões sobre o comportamento funcional baseado nestes resultados.

5.f) Correlação ente marcadores morfométricos e funcionais

A categorização da amostra de pacientes segundo área luminal e área total da parede brônquica não produziu, em nenhum caso, grupos com características diferentes em relação aos testes funcionais de avaliação das pequenas vias aéreas. De fato, quando a categorização foi feita com base na área luminal, o VEF₁ (% do predito) e a R_{US}75% apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o 1° e 2° tercis. Entretanto os respectivos grupos não apresentaram diferença estatística em relação ao próprio critério utilizado para gerar a categorização (área luminal), de modo que este achado parece desprovido de consistência.

No caso da categorização feita com base na área total, não houve nenhum parâmetro fisiológico que permitisse a diferenciação entre os grupos.

Na amostra de portadores de pneumopatias fibrosantes estudada, ficou bem caracterizado o envolvimento das pequenas vias aéreas em termos morfológicos. Entretanto, a análise dos indicadores funcionais não permitiu a identificação dessas alterações. Esta ausência de correlação pode ser avaliada a partir de duas hipóteses principais: (i) a ausência de fato de expressão funcional daqueles achados morfológicos ou (ii) a ineficácia dos métodos funcionais, isoladamente ou combinados, em identificar o efeito. Nas PIFs, as alterações do compartimento alveolar são predominantes e concorrem para produzir consequências mecânicas opostas à limitação de fluxo, de modo que, mesmo na vigência de uma condição que gerasse tendência à limitação de fluxo, este efeito seria antagonizado pelo outro componente e seria muito difícil medi-lo. O que se consegue aferir é o resultado final da complexa interação de todos estes componentes, sendo muito difícil atribuir a participação individual de cada um.

Além disto, há que se considerar o papel da heterogeneidade da doença. A análise morfométrica do tecido avalia um fragmento muito particular do parênquima pulmonar, e que normalmente, ao se indicar o local a ser biopsiado, é escolhido justamente com o intuito de representar a expressão da doença. De outro lado, os testes funcionais são indicadores muito mais globais do pulmão como um todo, refletindo, portanto o

resultado da complexa interação entre todos os seu elementos.

Perspectivas para avançar neste terreno devem levar em conta a possibilidade de avaliação regional da função pulmonar. Ferramentas como a tomografia de impedância elétrica são promissoras neste sentido.

6 – CONCLUSÕES

1) Com base na combinação de métodos fisiológicos utilizados neste estudo, não foi possível caracterizar repercussão funcional sobre as pequenas vias aéreas de portadores de pneumopatias intersticiais fibrosantes, sobretudo alterações que se expressassem como componente obstrutivo ou de limitação ao fluxo aéreo.

2) O padrão das alterações funcionais respiratórias observadas em portadores de pneumopatias intersticiais fibrosanntes não pôde ser explicado, no presente estudo, pela presença de envolvimento bronquiolar distal caracterizado por avaliação morfométrica.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Raghu G. Interstitial lung disease: a clinical overview and general approach. In: Fishman AP, editor. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3a Edição ed. Nova lorque: McGraw-Hill; 1998. p. 1037-53.
- 2. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005;172:268–79.
- 3. King TE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000;161:646-64.
- 4. Katzenstein AL. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Relevance of Pathologic Classification. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998;157:1301–15.
- 5. Veeraraghavan S, Nicholson AG, Wells AU. Lung Fibrosis: New Classification and Therapy. Current Opinion in Rheumatology 2001;13:500-4.
- 6. Wilcox AG. Small Airway Involvment in Interstitial Lung Disease: Radiologic Evidence. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000;6(5):399–403.

- 7. Flaherty KR. The Role of Pulmonary Function Testing in Pulmonary Fibrosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000;6:404–10.
- 8. Chung MP. Airway Obstruction in Interstitial Lung Disease.

 Current Opinion in Pulmonary Medicine 1997;3:332–5.
- 9. Müller NL, Müller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease Part 1. American Review of Respiratory Disease 1990;142:1206–15.
- 10. Johkoh T, Müller NL, Ichikado K. Respiratory change in size of honeycombing: inspiratory and expiratory spiral volumetric CT analysis of 97 cases. Journal of Computerized Assisted Tomography 1999(23):174–80.
- 11. Fulmer JD. Small Airway in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Journal of Clinical Investigation 1977;60(September):595-610.
- 12. Perez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejia M, Ramos C, Selman M. Bronchilitis in chronic pigeon breeder's disease. Chest 1996;110:371-7.
- 13. Mello GCF, Dolhnikoff M, Kairalla RA, Carvalho CRR, Saldiva PHN, Mauad T. Small airways structural alterations in usual interstitial pneumonia, non-specific interstitial pneumonia, hypersensitivity

pneumonia and chronic bronchiolitis. European Respiratory Journal 2006;28(Suppl 50):308s.

- 14. Ostrow D, Cherniack RM. Resistance to Airflow in Patients with Diffuse Interstitial Lung Disease. American Review of Respiratory Disease 1973;108:205–10.
- 15. Myre M, Allard S, Bernard C, Marin RR. Clinical, Functional and Pathological Correspondence in Early Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence for Small Airway Obstruction 1–2. Respiration 1988;53:174–86.
- 16. Schofield NM. Small Airways in Fibrosing Alveolitis. American Review of Respiratory Disease 1976;113:729–35.
- 17. Tan CSH. Supernormal Maximal Mid-Expiratory Flow Rates in Diffuse Interstitial Lung Disease. Respiration 1981;42:200-8.
- 18. Brusasco V. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing. European Respiratory Journal 2005;26:153-61.
- 19. Quanjer P. Standardized Lung Function Testing. Report of the Working Party for the Standardization of Lung Function Tests of the European Community for Coal and Steel. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1983;19(Suppl 5):1–95.

- 20. DuBois AB, Bothello SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe_Jr JH. A rapide plethismographic method for measuring thoracic gas volume: comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. Journal of Clinical Investigation 1954;35:322–6.
- 21. Leith DE, Mead J. Principles of body plethismography. In: Procedures for standadized measurements of lung mechanics. Bethesda: NHLL; 1974.
- 22. Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standard breath hlding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. Journal of Clinical Investigation 1957;36:1–17.
- 23. DuBois AB, Bothello SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe_Jr JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. Journal of Clinical Investigation 1954;35:327–35.
- 24. McCarthy DS. Measurement of "Closing Volume" as a Simple and Sensitive Test for Early Detection of Small Airway Disease. American Journal of Medicine 1972;52(June):747–53.

- 25. Buist SA, Bross BB. Predicted values for closing volume using a modified single breath nitrogen test. American Review of Respiratory Disease 1973;107:744–52.
- 26. MPR Caramez JB, MR Tucci e cols. Paradoxal responses to positive-end expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. Critical Care Medicine 2005;33(7):1519-28.
- 27. Mauad T, Xavier ACG, Saldiva PHN, Dolhnikoff M. Elastosis and fragmentation of fibers of the elastic system in fatal asthma.

 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

 1999;160:968–75.
- 28. Mauad T, van Schadewijk A, Schrumpf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, et al. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. Pediatr Pulmonol 2004;38(3):233–9.
- 29. Bai A, Eidelman DH, Hogg JC, James AL, Lambert RK, Ludwig MS, et al. Proposed nomenclature for quantifying subdivisions of the bronchial wall. J Appl Physiol 1994;77(2):1011-4.
- 30. Gibson GJ, Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis: the effects of lung shrinkage. American Review of Respiratory Disease 1977;116:637-47.

- 31. Ferreira JC, Harris RS, Rocha MJJ, Salge JM, Malhotra A, Kairalla RA, et al. A sigmoidal model best predicts the pressure x volume curve of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3(Abstract Issue):A–104.
- 32. McFadden ER. Small Airway Disease An Assessment of the Tests of Peripheral Airway Function. American Journal of Medicine 1974;57:171–82.
- 33. Hoeppner VH, Cooper DM, Zamel N, Bryan AC, Levison H.
 Relationship between Elastic Recoil and Closing Volume in Smokers
 and Nonsmokers. American Review of Respiratory Disease
 1974;109:81 6.
- 34. Cochrane GM. Correlation Between Tests of Small Airway Function. Thorax 1974;29:172-8.
- 35. Engel LA, Grassino A, Anthonisen NR. Demonstration of airway closure in man. Journal of Applied Physiology 1975;38(6):1117-25.
- 36. Demedts M, Clément J, Stänescu DC, Woestijne KP. Inflection point on transpulmonary pressure –volume curves and closing volume. J Appl Physiol 1975;38(2):228–35.

37. Woolcock AJ. Frequency Dependence of Compliance as a Test for Obstruction in the Small Airways. Journal of Clinical Investigation 1969;48:1097–106.

APÊNDICES

TABELAS RESULTADOS INDIVIDUAIS

GANATANATANATANATANATANATANATANATANATANA	21 hail 1 ha	MANANANANANANANANANANANANANANANANANANAN	1901 (1901 1901 1901 1901 1901 1901 1901	ANOS
	SEXO	DIAGNÓSTICO	IDADE	MACO
1_MSCF	F	PH	46,00	0,00
2_JVS	М	UIP	66,00	20,00
5_JSP	F	PH	24,00	0,00
6_AF	М	UIP	67,00	35,00
11_VLS	F	PH	53,00	68,00
12_PSL	М	UIP	61,00	82,00
13_DJM	М	PH	61,00	15,00
14_MT	М	PIF	74,00	20,00
15_MVPS	F	PIF	64,00	5,00
16_MQS	М	UIP	67,00	28,00
17_AFe	М	UIP	62,00	0,00
18_EC	М	PIF	58,00	4,00
19_JSS	F	PIF	54,00	17,00
20_JMS	М	PIF	64,00	68,00
21_EFR	М	UIP	69,00	63,00
22_JAJ	М	UIP	59,00	0,00
23_WA	М	UIP	56,00	25,00
24_CE	М	PIF	57,00	55,00
25_NMGM	F	UIP	43,00	3,00
26_JPV	М	UIP	66,00	0,00
27 NL	М	CONTROLE	64,00	100,00
28 NL	М	CONTROLE	70,00	23,00
29 NL	М	CONTROLE	78,00	0,00
30 NL	М	CONTROLE	53,00	0,00
31 NL	М	CONTROLE	67,00	20,00
32 NL	M	CONTROLE	35,00	0,00

VIII. KARALAKA KARAKA KARAKA KARAKA P P	1421 124 124 124 124 124 124 124 124 124	Amatinatinatinatinatinatinatinatinatinatin	VEF1/CVF %
	VEF1 % pred	FCV % pred	pred
1_MSCF	76,92	74,75	1,10
2_JVS	45,34	38,39	1,23
5_JSP	72,58	64,04	1,17
6_AF	81,98	78,11	1,08
11_VLS	56,21	64,83	0,93
12_PSL	50,66	49,69	1,06
13_DJM	69,82	60,82	1,19
14_MT	91,82	78,85	1,20
15_MVPS	78,33	67,77	1,25
16_MQS	60,35	51,62	1,21
17_AFe	94,49	88,44	1,12
18_EC	67,98	61,77	1,15
19_JSS	63,96	57,99	1,18
20_JMS	63,79	64,07	1,04
21_EFR	71,59	62,17	1,20
22_JAJ	59,61	52,20	1,18
23_WA	53,92	59,31	0,95
24_CE	70,57	69,70	1,05
25_NMGM	46,97	56,87	0,88
26_JPV	73,59	69,52	1,10
27 NL	100,21	104,82	0,99
28 NL	116,32	118,11	1,02
29 NL	73,35	89,83	0,84
30 NL	111,98	131,83	0,87
31 NL	105,00	112,12	0,97
32 NL	108,13	112,55	0,99

Ugithalia ilia ilia ilia ilia ilia ilia ilia	F25-75/ CPT	FEF 50/CPT	FEF 75/CPT
1_MSCF			
	0,89	2,15	0,43
2_JVS	0,98	0,83	0,41
5_JSP	1,01	1,41	0,88
6_AF	0,46	0,88	0,22
11_VLS	0,21	0,45	0,05
12_PSL	0,42	0,48	0,18
13_DJM	0,88	0,89	0,51
14_MT	0,93	1,41	0,28
15_MVPS	1,58	2,25	0,57
16_MQS	1,44	2,20	0,45
17_AFe	0,79	0,96	0,29
18_EC	0,94	1,32	0,32
19_JSS	1,13	1,28	0,49
20_JMS	0,49	0,70	0,18
21_EFR	0,62	0,71	0,32
22_JAJ	1,04	1,63	0,36
23_WA	0,33	0,44	0,14
24_CE	0,63	1,09	0,17
25_NMGM	0,24	0,32	0,09
26_JPV	0,63	0,83	0,22
27 NL	0,41	0,73	0,11
28 NL	0,37	0,53	0,10
29 NL	0,14	0,24	0,04
30 NL	0,24	0,41	0,06
31 NL	0,35	0,48	0,11
32 NL	0,60	0,73	0,24

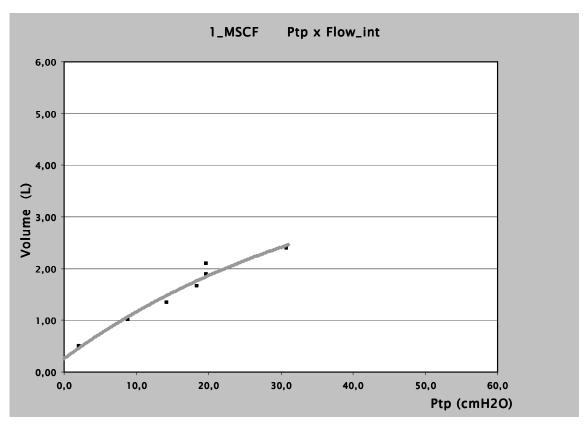
igula Hadia Hadia Hadia Hadia Hadia Hadia Hadia	CPT % pred	Raw	sGaw
1_MSCF	77,01		
2_JVS	46,51		
5_JSP	85,98	0,54	0,44
6_AF	74,16		
11_VLS	90,51		
12_PSL	52,67	2,71	0,20
13_DJM	51,98	1,11	0,41
14_MT	59,23	0,73	0,70
15_MVPS	53,88	0,69	0,93
16_MQS	45,44	0,97	0,79
17_AFe	70,41	1,17	0,36
18_EC	56,17	1,18	0,36
19_JSS	58,98	2,08	0,29
20_JMS	48,73	0,99	0,43
21_EFR	58,71	0,43	1,02
22_JAJ	46,70	1,75	0,36
23_WA	57,27	1,73	0,25
24_CE	54,24	0,85	0,40
25_NMGM	61,17	3,82	0,16
26_JPV	54,37	1,18	0,28
27 NL	82,85	0,45	0,56
28 NL	104,41	0,59	0,46
29 NL	75,50	1,81	0,18
30 NL	108,43	0,77	0,32
31 NL	99,10	1,48	0,18
32 NL	91,13	0,88	0,35

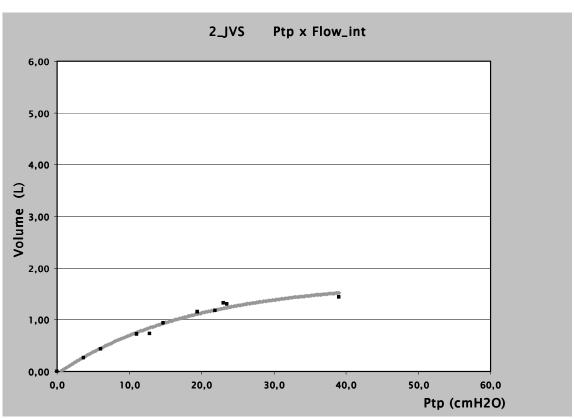
	Rus 75	Rus50	VF/CVF	CF/CPT
1_MSCF	2,08	1,25		
2_JVS	3,79	3,99		
5_JSP	1,16	1,69		
6_AF	5,92	3,26		
11_VLS	15,85	3,25		
12_PSL	6,48	6,31	21,86	49,09
13_DJM	2,05	5,09	23,50	46,11
14_MT	1,88	1,97	23,28	48,22
15_MVPS	4,01	2,26	29,41	53,85
16_MQS	2,71	1,70	21,24	47,60
17_AFe	6,51	3,93	23,49	45,52
18_EC	7,43	3,85	20,26	44,31
19_JSS	1,41	2,54		
20_JMS	4,26	4,57	28,31	43,93
21_EFR	7,09	7,56	27,60	58,51
22_JAJ	3,05	1,58	18,81	46,35
23_WA	9,48	8,15	21,89	52,45
24_CE	15,58	5,15	34,63	48,17
25_NMGM	14,35	11,88	32,43	58,33
26_JPV	7,57	3,96	16,54	35,84
27 NL	4,58	1,63	35,75	52,32
28 NL	7,73	3,21	25,18	52,00
29 NL	21,17	9,65	27,76	53,75
30 NL			22,94	40,62
31 NL			25,26	53,18
32 NL	00 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100 1 100	Haliadia kadha	13,32	23,63

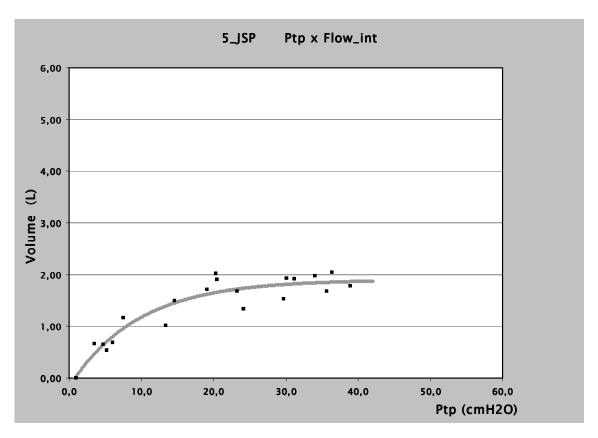
J. N. N. M. N. M. N. M. N. M. M. N. M. N.	Inclinação	teatrial vait vait vait rait vait vait vait vait vait vait vait v	Healtadhadhadhadhadhadhadhadhadhadhadhadhadha	had van triid van tr T
	Fase III	R L	C _{DIN}	τ
1_MSCF		8,73	23,44	0,21
2_JVS		3,39	45,30	0,15
5_JSP		3,40	40,00	0,14
6_AF		1,40	65,50	0,09
11_VLS		9,04	90,40	0,82
12_PSL	11,00	3,38	37,70	0,15
13_DJM	2,80	2,70	37,50	0,10
14_MT	7,60	2,08	35,70	0,07
15_MVPS	9,40	1,15	50,00	0,06
16_MQS	3,95	1,40	79,00	0,11
17_AFe	1,70	2,82	71,50	0,20
18_EC	3,77	3,65	30,79	0,11
19_JSS	6,70	7,65	30,90	0,24
20_JMS	10,00	2,51	47,70	0,13
21_EFR	5,60	2,56	36,50	0,09
22_JAJ	3,90	1,62	54,00	0,09
23_WA	2,00	6,10	43,50	0,27
24_CE	3,50	7,35	41,00	0,30
25_NMGM	3,33	9,20	44,00	0,37
26_JPV	5,90	2,13	85,00	0,18
27 NL	4,50	1,60	217,00	0,35
28 NL	2,50	2,60	138,00	0,36
29 NL	1,80	3,70	85,00	0,31
30 NL	1,00			
31 NL	5,00			
32 NL	1,00			

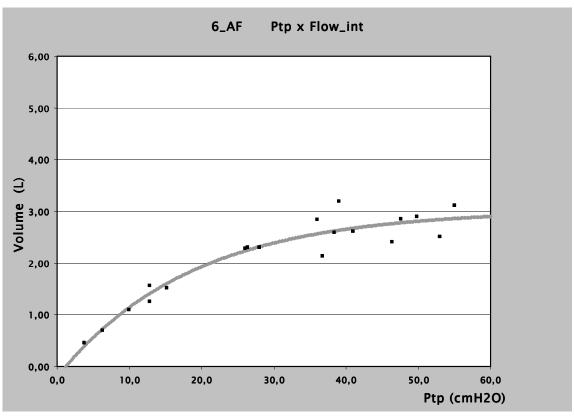
		Inclinação		
	C_{EST}	C _{DIN}	A _{LUMI}	WA _{TOT}
1_MSCF	88,70	-0,35	22,36	90,68
2_JVS	82,60	-0,30	49,23	142,78
5_JSP	106,00	-0,50	32,82	112,83
6_AF	92,00	-0,81	81,94	286,73
11_VLS	152,00	-0,88	20,58	72,52
12_PSL	77,00	-0,76	19,87	123,64
13_DJM	50,00	-0,61	20,9	109,74
14_MT	84,00	-0,46	24,37	188,33
15_MVPS	61,00	-0,54	47,49	123,22
16_MQS	83,00	-0,54	18,11	127,14
17_AFe	120,00	-0,71	27,29	92,07
18_EC	39,00	-0,80		
19_JSS	66,00	-0,51		
20_JMS	51,00	-0,68		
21_EFR	44,00	-0,47	30,96	104,3
22_JAJ	132,00	-0,68		
23_WA	75,00	-0,64	41,47	117,95
24_CE	59,00	-0,68	19,09	105,28
25_NMGM	73,00	-0,70	15,99	92,67
26_JPV	80,00	-0,98	49,92	123,4
27 NL	121,00	-0,83		
28 NL	183,00	-0,91		
29 NL	101,00	-0,79		
30 NL				
31 NL				
32 NL				

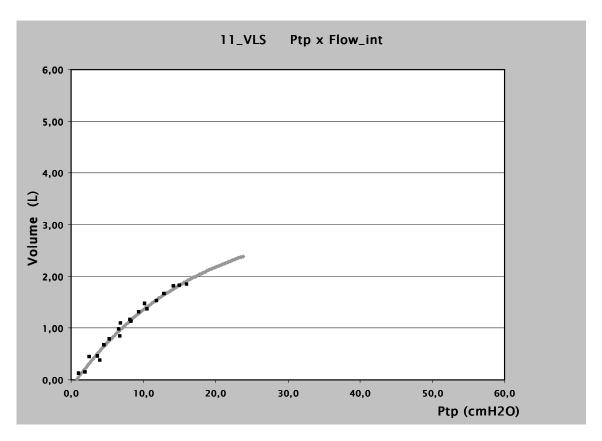
GRÁFICOS CURVA P_{TP} x VOLUME

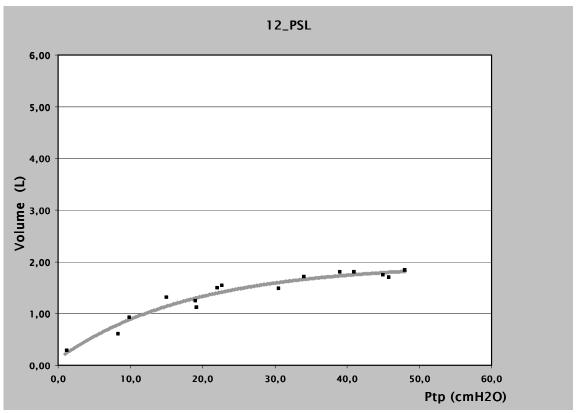


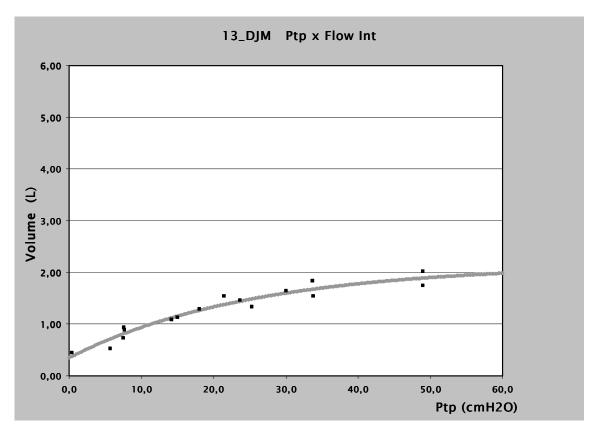


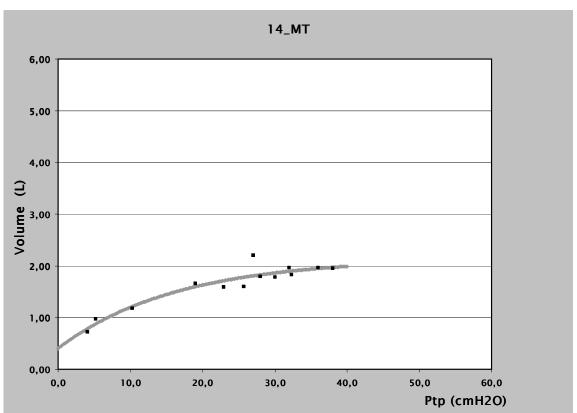


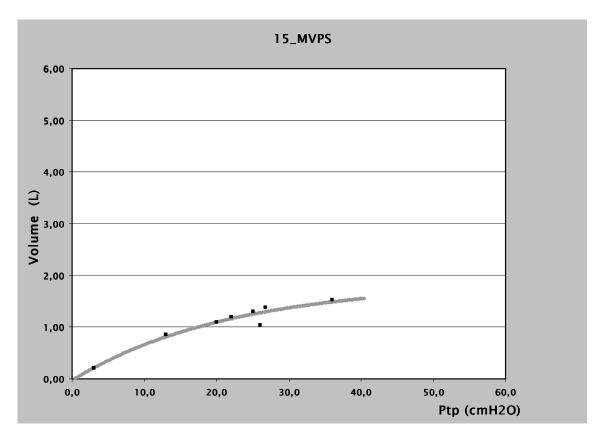


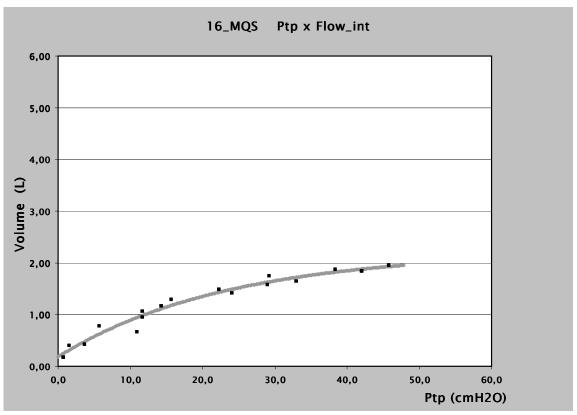


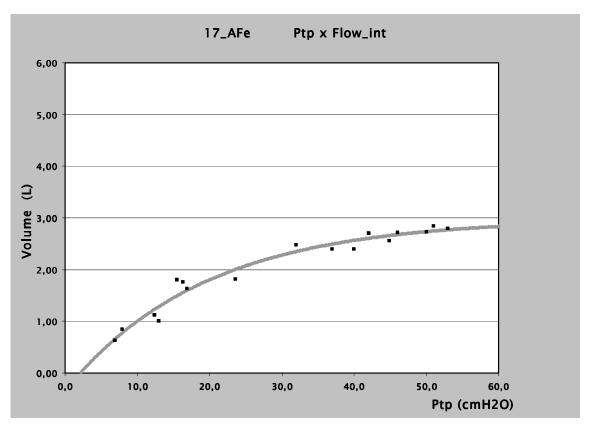


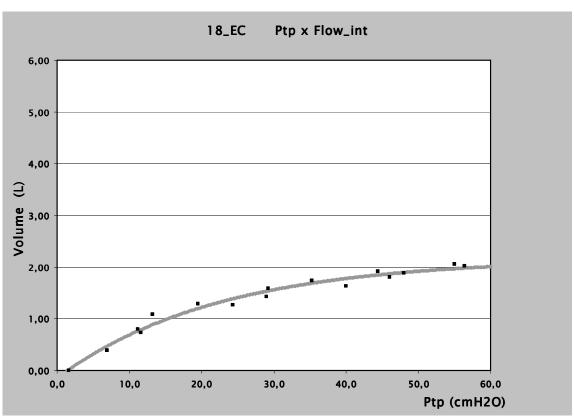


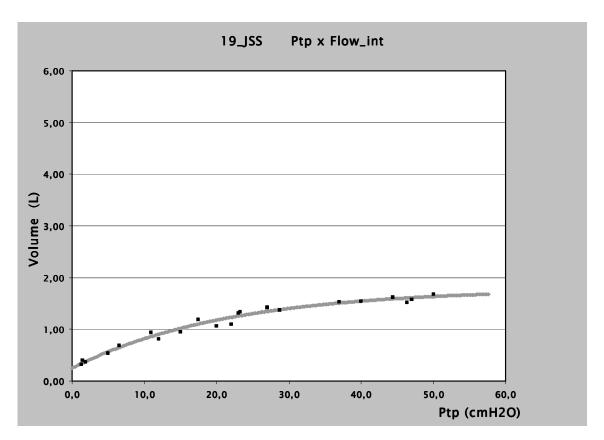


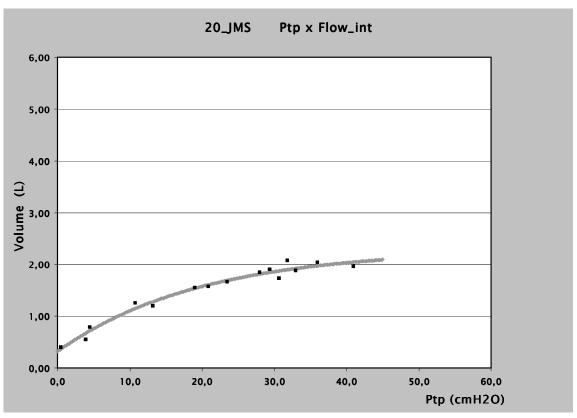


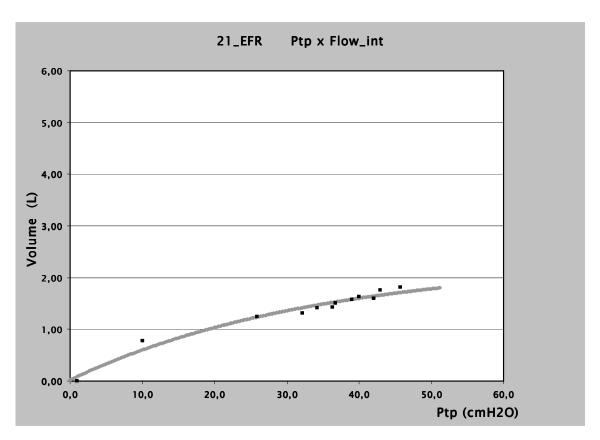


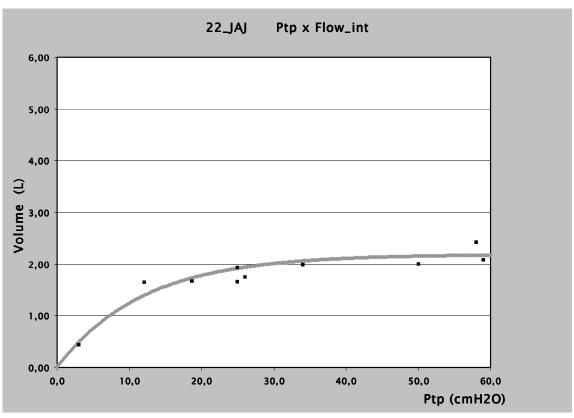


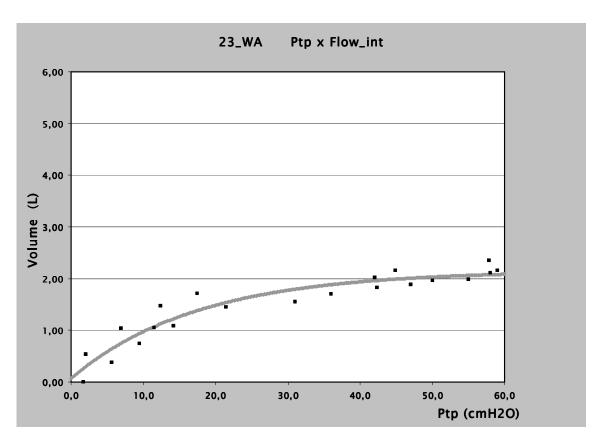


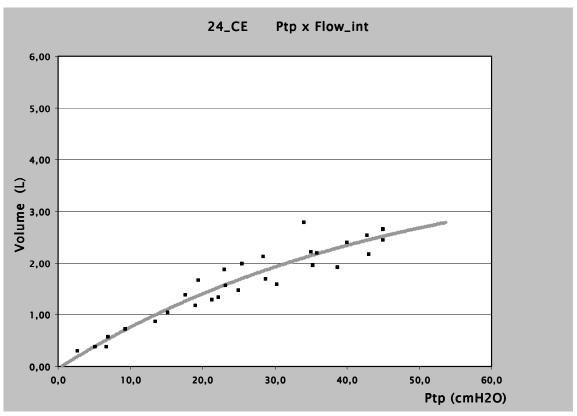


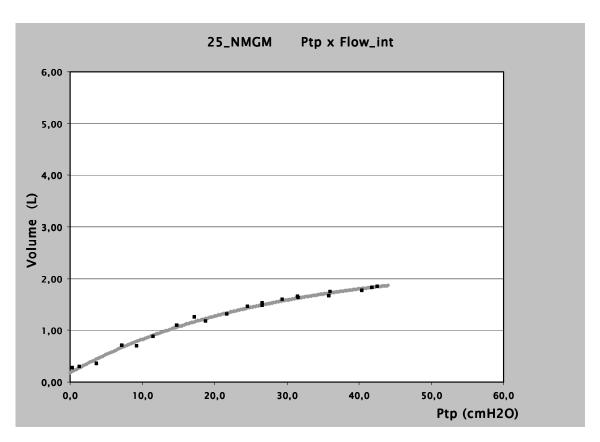


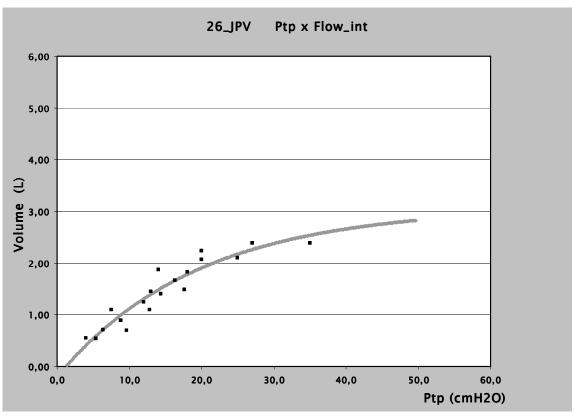


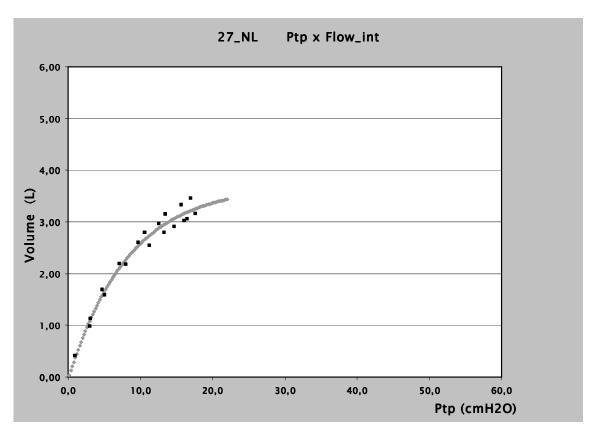


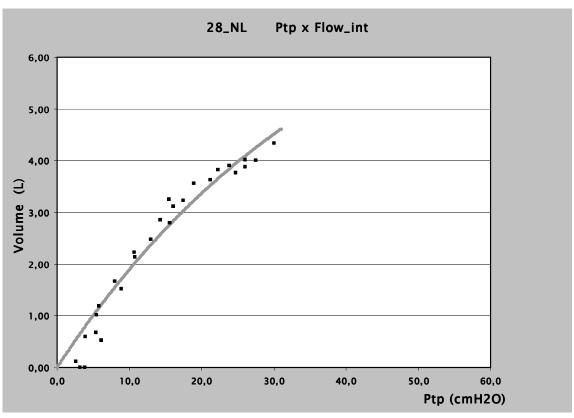


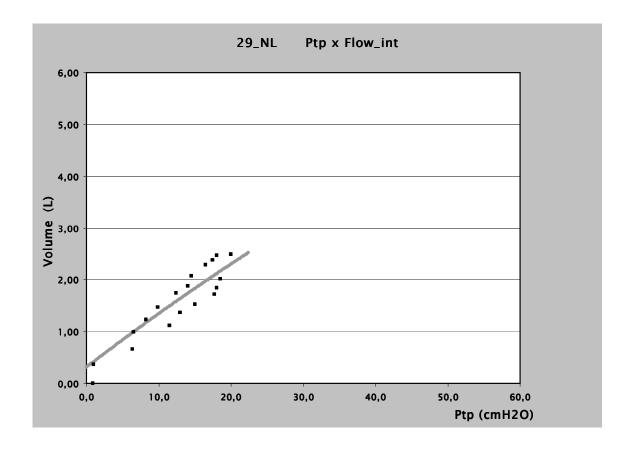












GRÁFICOS INDIVIDUAIS C_{DIN} x f

