

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Thaís Mesquita Ferreira

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DO ENFISEMA PULMONAR
GRAVE ATRAVÉS DA MEDIDA DE DENSIDADES PULMONARES OBTIDAS
PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX APÓS IMPLANTE DE
VÁLVULAS ENDOBRÔNQUICAS: SÉRIE DE CASOS**

Belo Horizonte

2023

Thaís Mesquita Ferreira

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DO ENFISEMA PULMONAR GRAVE ATRAVÉS DA MEDIDA DE DENSIDADES PULMONARES OBTIDAS PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX APÓS IMPLANTE DE VÁLVULAS ENDOBRÔNQUICAS: SÉRIE DE CASOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof.^a. Eliane Viana Mancuzo

Belo Horizonte

2023

F383a Ferreira, Thaís Mesquita.
Avaliação da resposta ao tratamento do enfisema pulmonar grave através da medida de densidades pulmonares obtidas pela tomografia computadorizada de tórax após implante de válvulas endobrônquicas [recursos eletrônicos]: série de casos. Thaís Mesquita Ferreira. - - Belo Horizonte: 2023.
54 f.: il
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eliane Viana Mancuzo.
Área de concentração: Clínica Médica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Enfisema Pulmonar. 2. Próteses e Implantes. 3. Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico. 4. Capacidade Inspiratória. 5. Dissertação Acadêmica. I. Mancuzo, Eliane Viana. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WF 648



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DO ENFISEMA PULMONAR COM COLOCAÇÃO DE VÁLVULAS ENDOBRÔNQUICAS, ATRAVÉS DA MEDIDA DE DENSIDADES PULMONARES OBTIDOS PELA TOMOGRAFIA DE TÓRAX: estudo piloto

THAIS MESQUITA FERREIRA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia doze de julho de dois mil e vinte e três, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Eliane Viana Mancuzo - Orientadora
UFMG

Valéria Maria Augusto
UFMG

Arnaldo Santos Leite
UFMG

Belo Horizonte, 12 de julho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Santos Leite, Professor do Magistério Superior**, em 17/07/2023, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior**, em 18/07/2023, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Valeria Maria Augusto, Membro**, em 18/07/2023, às 16:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2426754** e o código CRC **3BDCA42C**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Professora Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Professor Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora da Faculdade de Medicina

Professora Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Profa. Luciana Costa Faria

Colegiado

Professora Adriana Maria Kakehasi

Professora Claudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Melissa Orlandin Premaor

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Agradecimentos

À professora Eliane Mancuzo, minha orientadora, agradeço a oportunidade de aprendizado e aprimoramento de conhecimento. Por suas palavras leves e carinho mesmo nos momentos difíceis. A oportunidade de trabalhar com você e ter certeza do seu amor pelo que faz me fez crescer pessoal e profissionalmente.

Aos queridos Marco Antônio Soares e Leonardo Brand que me envolveram nessa pesquisa e proporcionaram essa grande oportunidade na minha vida.

À toda equipe da pneumologia, cirurgia torácica e radiologia do Hospital Madre Teresa, pelos ensinamentos e dedicação durante minha formação profissional. Por estarem envolvidos comigo nessa pesquisa de braços abertos.

À UFMG, representada pelo programa de pós-graduação da saúde do adulto e pela Faculdade de Medicina, pela oportunidade de crescimento profissional, pessoal e científico.

Ao Plínio, por sempre me apoiar e incentivar em todos os desafios na vida. À Elisa, por me fazer enxergar o mundo com outros olhos. Aos meus pais, Daniel e Nélia, pelos conselhos sábios e amor incondicional. Ao meu irmão, Paulo, pelo carinho e momentos de leveza. A todos os meus amigos e familiares, em especial ao Bráulio, pelo apoio e exemplo de desenvolvimento pessoal, profissional e científico.

RESUMO

Introdução: A hiperinsuflação pulmonar é uma das principais consequências do enfisema pulmonar grave, sendo a responsável pela intolerância ao exercício apresentada pelos pacientes, em função de alterações da mecânica ventilatória. A Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) do tórax tem sido utilizada como método de escolha para quantificação do enfisema pulmonar através das medidas das densidades pulmonares.

Objetivo: Avaliar a resposta ao tratamento com válvulas endobrônquicas unidirecionais em pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo grave, utilizando a medida da densitometria pulmonar pela TCAR.

Metodologia: Os pacientes foram avaliados com prova funcional pulmonar completa, TCAR e escore de dispneia pela escala mMRC, antes do procedimento e três a seis meses após o implante de VEB. A quantificação do enfisema pulmonar foi realizada pela medida das densidades na TCAR com pontos de corte de - 950 unidades Hounsfield (UH) e - 910 UH. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de postos sinalizados de pares pareados de Wilcoxon unicaudal ou teste T pareado unicaudal, quando indicados; $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram analisados dez pacientes, observando-se uma redução significativa do volume de enfisema pulmonar, após o implante de VEB, tanto para as densidades -950 UH (667 ml; $p=0,006$) quanto para - 910 UH (454 ml; $p < 0,001$). Houve melhora no grau de dispneia pela escala mMRC (1,6 pontos; $p=0,008$). Foi constatada correlação significativa entre a desinsuflação pulmonar e aumento da capacidade inspiratória (CI) ($p=0,0064$), e correlação entre aumento da CI e redução no grau de dispneia pela escala mMRC ($p=0,0456$). Não houve melhora isolada nas variáveis de função pulmonar analisadas.

Conclusão: a TCAR, com análise das densidades pulmonares, pode ser uma ferramenta eficaz na avaliação do grau de desinsuflação pulmonar obtido com o implante de VEB em pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo grave.

Palavras-chave: enfisema pulmonar; próteses e implantes; tomografia computadorizada; capacidade inspiratória; dissertação acadêmica.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary hyperinflation is one of the main consequences of severe pulmonary emphysema, leading to exercise intolerance in patients due to changes in ventilatory mechanics. High-resolution chest computed tomography (HRCT) has been used as the preferred method for quantifying pulmonary emphysema through measurements of lung densities.

Objective: To assess the response to treatment with unidirectional endobronchial valves in patients with severe heterogeneous pulmonary emphysema, using pulmonary densitometry measurements by high-resolution chest computed tomography (HRCT).

Methodology: Patients were evaluated with a complete pulmonary function test, high-resolution chest computed tomography (HRCT), and dyspnea scoring using the mMRC scale before the procedure and three to six months after EBV implantation. The quantification of pulmonary emphysema was performed by measuring densities on HRCT with thresholds of -950 Hounsfield units (HU) and -910 HU. Continuous variables were analyzed using the one-tailed paired Wilcoxon signed-rank test or one-tailed paired t-test when appropriate, with a significance level of $p < 0.05$ considered significant.

Results: Ten patients were analyzed, and a significant reduction in pulmonary emphysema volume was observed after the implantation of unidirectional endobronchial valves (EBV), both for the -950 Hounsfield unit (HU) densities (667 ml; $p=0.006$) and the -910 HU densities (454 ml; $p < 0.001$). Additionally, there was an improvement in dyspnea severity assessed by the mMRC scale (1.6 points; $p=0.008$). Moreover, a notable correlation was found between pulmonary deflation and an increase in inspiratory capacity (CI) ($p=0.0064$), and a correlation between an increase in CI and a reduction in the mMRC dyspnea grade ($p=0.0456$). However, there was no isolated improvement in the analyzed pulmonary function variables.

Conclusion: HRCT, with analysis of pulmonary densities, can be an effective tool in evaluating the degree of pulmonary deflation achieved with the implantation of

unidirectional endobronchial valves (EBV) in patients with severe and heterogeneous pulmonary emphysema.

Keywords: pulmonary emphysema; prostheses and implants; high-resolution chest tomography. inspiratory capacity; academic dissertation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – **a, b**: imagem de TCAR e histograma de paciente com DPOC com áreas de baixa atenuação (<-950UH); **c, d**: imagem de TCAR e histograma de pulmão saudável com atenuação média (aprox. – 800UH); **e, f**: imagem de TCAR e histograma de pulmão de paciente portador de fibrose pulmonar idiopática com áreas de alta atenuação.....22

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAT	Alfa 1 antitripsina
ALAT	Associação Latino-americana do Tórax
ATS	American Thoracic Society
BD	Broncodilatadores
CAT	COPD Assessment Test™
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	Capacidade Inspiratória
CO2	Dióxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
CVL	Capacidade vital lenta
DLCO	Difusão de monóxido de carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECOTT	Ecocardiograma Transtorácico
EPM	Erro padrão médio
HMT	Hospital Madre Teresa
IC	Intervalo de confiança
ICS	Corticoide inalatório
IPN	Índice pulmonar normal
LABA	Broncodilatador de longa ação beta-2 adrenérgico
LAMA	Broncodilatador de longa ação muscarínico
MMRC	Medical Research Council modificada
PaO2	Pressão arterial de oxigênio
REVA	Resistência específica das vias aéreas
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCQ	Tomografia computadorizada quantitativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD	Termo de Consentimento para Uso de Dados
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

UH	Unidades Housefield
VEB	Válvula endobrônquica
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada
VR	Volume residual

SUMÁRIO

1	Introdução	13
2	Antecedentes científicos	15
2.1	Enfisema e hiperinsuflação pulmonar	15
2.2	Tratamento farmacológico e não farmacológico	17
2.3	Tratamento cirúrgico e endoscópico	18
2.4	Avaliação funcional e de atenuação pulmonar por tomografia computadorizada quantitativa (TCQ)	21
3	Objetivos	23
3.1	Objetivo primário:	23
3.2	Objetivos secundários:	23
4	Metodologia	24
4.1	Desenho do estudo	24
4.2	Participantes e métodos.....	24
4.2.1	Critérios de inclusão	24
4.2.2	Instrumentos de medida	24
4.3	Desfechos	26
4.4	Análise dos dados	27
4.5	Comitê de ética	27
5	Resultados	28
6	Considerações finais	47
7	Anexos	48
7.1	Anexo 1 Escala de dispneia modificada Medical Research Council	48
7.2	Anexo 2. Parecer do Centro de Pesquisa	49
8	Referências bibliográficas da revisão da literatura	52

1 Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é definida pela limitação crônica ao fluxo aéreo em função de anormalidades nas vias aéreas e/ou alveolares, causada pela exposição significativa a partículas ou gases nocivos [1]. Existe uma complexa interação ambiental e genética, que resulta nas alterações da DPOC [2]. O principal fator de risco para desenvolvimento da DPOC é o tabagismo, ativo ou passivo, porém a exposição a outros tipos de tabaco e queima de biomassa também estão relacionados com a DPOC [1]. Este é um problema de saúde pública mundial e está entre as principais causas de morbimortalidade [1][3]. No Brasil, em 2020, 32.524 mortes foram registradas em decorrência da DPOC segundo o sistema Data SUS de informações sobre mortalidade por região [4].

O diagnóstico da DPOC é feito através da realização da espirometria, na presença de valores $<0,70$ da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/ capacidade vital forçada (VEF1/CVF) e VEF1 $< 80\%$ do predito pós-broncodilatador. Esses achados confirmam a presença de limitação crônica ao fluxo aéreo. A gravidade da doença é avaliada pela porcentagem do VEF1, sendo classificada como grave quando o VEF1 $< 30\%$, bem como pelos sintomas (grau de dispneia ou pontuação do escore CAT) e quantidade e gravidade de exacerbações [1]. O tratamento clínico e medicamentoso da DPOC evoluiu muito nas últimas décadas, com a disponibilização de novas drogas, tais como broncodilatadores β -agonistas e anticolinérgicos de longa ação, em várias formas de apresentação inalatória [1]. Tais medicamentos impactaram na qualidade de vida, redução do número de exacerbações e melhora funcional dos pacientes portadores de DPOC [1].

A DPOC grave, entretanto, continua sendo uma doença debilitante, que cursa com piora funcional e da qualidade de vida dos pacientes, sendo a hiperinsuflação pulmonar uma das principais consequências do enfisema grave [1]. O alçaponamento de ar é responsável pelo aumento do volume residual, o que tem grande impacto sobre o ciclo ventilatório. A cada novo ciclo, os pulmões iniciam a fase inspiratória um pouco mais distendidos, tornando a fase expiratória ativa, para “empurrar” o ar para fora. Esse aumento do volume pulmonar também é responsável pela grande intolerância ao exercício apresentada pelos pacientes graves. Dessa forma, a redução do volume pulmonar pode proporcionar melhora clínica e funcional, com maior tolerância ao

exercício e da qualidade de vida [5]. A cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP) é um tratamento aplicado há anos e já reconhecido pelos seus benefícios, no entanto, pode evoluir com complicações pós-operatórias significativas como necessidade de suporte ventilatório invasivo por mais de dois dias, reintubação, traqueostomia e desenvolvimento de pneumonia. Além disso, a taxa de mortalidade pós-operatória pode variar entre 2.5% e 19% dependendo do centro [6]. Nesse aspecto, as válvulas endobrônquicas são uma evolução tecnológica no tratamento do enfisema grave e se tornaram uma opção terapêutica alternativa, com menores taxas de complicações, quando comparada com a cirurgia redutora, com evidência A em diretrizes internacionais [1]. Como resultado do implante de VEB, busca-se a atelectasia total do lobo envolvido e consequente redução do volume pulmonar total e da hiperinsuflação, com melhora da mecânica ventilatória. No entanto, as válvulas são indicadas apenas para um pequeno percentual de pacientes com enfisema pulmonar grave, heterogêneo e com ausência de ventilação colateral interlobar (ou seja, presença de cissuras pulmonares completas) [7][8][9].

A evolução da tecnologia impactou também na utilização da tomografia no diagnóstico e acompanhamento das doenças pulmonares crônicas. Atualmente, tem-se utilizado tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) para a mensuração dos volumes e densidades pulmonares para avaliar de forma específica, o comprometimento dos pulmões. Densidades pulmonares abaixo de -950UH são consideradas áreas de enfisema [10]. Utilizando-se dessa ferramenta da TCQ, a medida de densidade de enfisema após o implante das válvulas pode ser uma forma de avaliar a resposta ao tratamento endoscópico, objeto de estudo dessa pesquisa.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a resposta ao tratamento com válvulas endobrônquicas unidirecionais em pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo grave, utilizando a medida da densitometria pulmonar pela TCAR.

2 Antecedentes científicos

2.1 Enfisema e hiperinsuflação pulmonar

A DPOC é definida pela **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)** como uma alteração pulmonar heterogênea caracterizada por sintomas respiratórios crônicos (dispneia, exacerbações, tosse e produção de secreção), além de alterações na via aérea (bronquite/bronquiolite) e alveolares (enfisema) que causam obstrução crônica ao fluxo aéreo, podendo ser progressivo[1]. O principal fator de exposição para desenvolvimento da DPOC é o tabaco, ativo ou passivo, além da inalação de poeira, fumaças de queima de biomassa e a poluição ambiental[11][12][13]. O diagnóstico deve ser suspeitado em todo paciente que apresente tosse crônica, produção excessiva de secreção e/ou dispneia, na presença de exposição a algum dos fatores de risco [1]. Predisposição genética, como a deficiência de alfa 1 antitripsina (AAT) e a asma, também são fatores de risco para desenvolvimento de DPOC [14].

O enfisema pulmonar, um componente da DPOC, é definido como alargamento irreversível e anormal dos espaços aéreos distais e é acompanhado pela destruição das paredes acinares, bem como por alteração da retração elástica pulmonar. A alteração estrutural dos ácinos leva a redução da área de troca gasosa, enquanto a alteração da retração elástica tem grande impacto sobre a dinâmica ventilatória, principalmente na fase expiratória da ventilação [15].

Com o avançar da doença e piora da retração elástica, tem-se aprisionamento aéreo e colapso das vias aéreas distais, o que caracteriza a doença tanto na sua apresentação clínica, quanto nos exames complementares de diagnóstico. Esse aprisionamento de ar aumenta de forma significativa o volume residual, gerando impacto na dinâmica ventilatória, especialmente sobre a musculatura da caixa torácica que precisa atuar na fase expiratória para “empurrar” o ar para fora dos pulmões, o que gera grande intolerância aos esforços [1].

O ciclo ventilatório ocorre através de forças opostas sobre a caixa torácica. Enquanto a inspiração é um movimento ativo para “puxar” o ar para dentro dos pulmões, a expiração ocorre de forma passiva com a atuação da retração elástica da matriz tecidual empurrando ar para fora dos pulmões. Essa matriz tecidual acinar também é

responsável pela preservação das estruturas dos bronquíolos na fase expiratória, preservando assim o fluxo aéreo [1].

Na presença de áreas de enfisema, ou seja, redução da capacidade de retração elástica do parênquima pulmonar, ocorre a obstrução das vias aéreas mais distais com conseqüente alçaponamento de ar dentro dos pulmões. Tais alterações são características da doença e confirmadas pela sua apresentação clínica, radiológica [16] e provas de função pulmonar. O alçaponamento de ar resulta em um aumento do volume. Isso leva a um início do próximo ciclo inspiratório com os pulmões já hiperinsuflados e caixa torácica estirada, resultando em trabalho ventilatório maior, tanto inspiratório, quanto expiratório, pela necessidade de utilização de musculatura acessória para a realização do movimento respiratório, além da redução da retração elástica e obstrução ao fluxo aéreo [1].

A classificação de gravidade da DPOC mais utilizada é sugerida pelo GOLD e leva em consideração os valores encontrados de VEF1 pós broncodilatador comparados com os valores previstos, bem como na apresentação clínica da doença avaliada através do CAT score (anexo) e quantidade e gravidade de exacerbações em 12 meses [1].

A intolerância ao exercício se torna mais evidente com o avançar da doença, em função da grave obstrução ao fluxo aéreo e aumento do aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar. Em função da grande dificuldade em expirar devido a perda da matriz elástica, a cada ciclo ventilatório ocorre maior alçaponamento de ar. No exercício, esse fenômeno fica ainda mais acentuado, uma vez que há redução do tempo expiratório pelo aumento da frequência respiratória, em função do aumento da demanda ventilatória. Sendo assim, esses pacientes que têm o tempo expiratório mais prolongado para conseguir equilibrar as forças que agem sobre a caixa torácica durante o ciclo ventilatório, se tornam cada vez mais incapazes de realizar exercícios físicos [1].

Em relação aos achados radiológicos, a TCAR tem um papel importante para identificação do fenótipo da DPOC. O acometimento bronquítico, caracterizado por espessamento de paredes brônquicas, e o enfisematoso, típico pela destruição do parênquima e alargamento dos espaços alveolares [17]. A densidade pulmonar é

medida em unidades Hounsfield (UH) e utilizada para diferenciar as atenuações. O diagnóstico morfológico do enfisema pulmonar é feito à TCAR pela visibilização de áreas de baixa densidade (- 910UH) [18]. Além disso, a TCAR tem grande importância na verificação da integridade das cissuras pulmonares, critério essencial para indicar o tratamento endoscópico com VEB, e pode ser utilizada com ferramenta para avaliação da resposta a esse tratamento.

2.2 Tratamento farmacológico e não farmacológico

O tratamento farmacológico para DPOC evoluiu muito nas últimas décadas, com o surgimento de novas moléculas e formas de apresentação. As medicações de primeira escolha são de uso inalatório e, principalmente, compostos por broncodilatadores (BD) de longa ação. Esses são indicados para alívio de sintomas, redução da quantidade e gravidade de exacerbações e para aumento da tolerância ao esforço e da qualidade de vida. A combinação de BD com mecanismos de ação e duração diferentes tem sido utilizada para otimizar a broncodilatação da via aérea com menor relato de efeitos adversos, quando comparado apenas com o aumento de dose de uma única molécula [1].

Além dos BDs, os corticoides inalatórios podem fazer parte do tratamento farmacológico da DPOC [1]. A sua utilização tem sido amplamente estudada, tanto em tabagistas ativos quanto em ex-fumantes. Em ambos os grupos houve benefício no que diz respeito a função pulmonar e taxa de exacerbações [1].

A combinação de três moléculas, a chamada terapia tripla (ICS+LABA+LAMA), também é uma opção terapêutica e com evidência A por diretrizes internacionais [1]. Há evidência de melhora de função pulmonar e de qualidade de vida e redução de exacerbações quando comparadas as moléculas em combinações duplas ou em monoterapia [1]. O uso de qualquer dessas medicações se baseia no quadro clínico e na classificação fenotípica da doença [1].

Em relação aos cuidados não farmacológicos com os pacientes portadores de DPOC, algumas medidas têm impacto sobre mortalidade. Entre eles, a prescrição de oxigênio suplementar domiciliar para paciente hipoxêmicos ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ em repouso ou $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ com cor pulmonale ou policitemia secundária) [19][20]; a ventilação

não-invasiva para aqueles pacientes hipercápnicos ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) [1]; a reabilitação pulmonar reduz mortalidade. Além disso, tem evidência A de recomendação para melhora de dispneia e aumento da tolerância ao exercício [1]. O transplante pulmonar, por sua vez, tem impacto em melhoria de qualidade de vida, mas não sobre aumento de sobrevida, exceto para portadores de deficiência de AAT [21].

Para pacientes com DPOC avançada, os cuidados paliativos englobam abordagens e medicamentos para o controle dos sintomas e manejo quando próximos ao final da vida [1].

2.3 Tratamento cirúrgico e endoscópico

Desde o início dos anos 1900 vem se estudando e fazendo tentativas de tratamento de redução de volume pulmonar com o objetivo de melhorar a dinâmica ventilatória. Contudo, pouco se conhecia sobre a fisiopatologia do enfisema e vários procedimentos foram realizados, desde costocondrectomia dos arcos costais superiores até pneumoperitônio. Sem a observação de benefícios para os pacientes tais procedimentos foram gradualmente abandonados [22]. Até que nos anos 50, com o conhecimento um pouco mais avançado, sugeriu-se que a redução do volume pulmonar poderia ser realizada através de toracotomia, com o objetivo de reduzir a hiperinsuflação e melhorar a retificação diafragmática para tentar restaurar a dinâmica ventilatória. Utilizando-se essa técnica, realizaram-se então 33 cirurgias com boa resposta clínica, porém com elevadas taxas de complicação e mortalidade precoce [23].

Diante desse histórico, a partir dos anos 1990, utilizando-se do conhecimento de experiências prévias e adicionando-se o conhecimento de transplante pulmonar, um grupo norte-americano propôs uma nova técnica cirúrgica para pacientes portadores de enfisema pulmonar bilateral, difuso e grave. Esse procedimento, sustentado também por bulectomias realizadas previamente, tinha o objetivo de redução do volume pulmonar (Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar – CRVP) para tentar restaurar a configuração usual da caixa torácica e melhorar a dinâmica ventilatória [24]. A partir dessa época, vários pequenos estudos foram publicados, cada um com um critério de seleção de pacientes, tornando bastante complicada a comparação dos

resultados. O primeiro grande estudo a avaliar de forma homogênea a CRVP foi o estudo NETT, com a primeira publicação em 2003[5]. Esse estudo incluiu 1218 pacientes e randomizou em dois grupos: CRVP e terapia medicamentosa otimizada. A primeira análise, observou-se uma mortalidade de 7,9% em 90 dias no grupo CRVP contra 1,3% no grupo de tratamento clínico ($p < 0,001$). Durante uma pós randomização e seguimento médio de 29,4 meses, a mortalidade em ambos os grupos foi similar. Os pacientes foram subdivididos levando em consideração a localização do enfisema (predominante ou não nos lobos superiores) e o grau de dispneia em relação a capacidade de exercício (alta ou baixa). Observou-se que o grupo de pacientes com enfisema predominando nos lobos superiores havia redução de mortalidade após a CRVP ($p = 0,005$). Contudo, aqueles pacientes com elevada intolerância ao exercício e sem predomínio de enfisema nos lobos superiores, a mortalidade foi bastante aumentada e a CRVP descontinuada para esse grupo [5]. Foi a partir desse resultado, que o desenvolvimento de outras técnicas operatórias e anestésicas foram sendo avaliadas e, com a evolução da tecnologia, as cirurgias videoassistidas e os procedimentos endoscópicos foram ganhando lugar em relação aos cirúrgicos convencionais por apresentarem menores taxas de complicação e mortalidade [6].

Uma importante evolução no tratamento de redução de volume pulmonar foi através de procedimentos endoscópicos com inserção de válvulas endobrônquicas com fluxo unidirecional [6][7]. O tratamento endoscópico é realizado através de broncoscopia e com a colocação de válvulas unidirecionais, que permitem apenas a saída do ar dos pulmões. O grande objetivo desse tratamento é a redução do volume do lobo tratado, levando a atelectasia lobar. Contudo, uma parcela dos pacientes enfisematosos tem a presença de ventilação colateral através das cissuras, impedindo a atelectasia. Dessa forma, o estudo prévio das cissuras pulmonares se faz mandatória antes da intervenção endoscópica para o sucesso do tratamento [7].

O primeiro estudo a avaliar a segurança e eficácia das válvulas endobrônquicas, foi o estudo VENT, realizado nos EUA e Europa, e comparava o tratamento padrão utilizado (clínico/medicamentoso) com o implante de VEB. Avaliou-se as variáveis: VEF1, teste de caminhada de 6 minutos e a pontuação no questionário de qualidade de vida SGRQ. Em todos eles, houve melhora significativa na amostra americana, porém o mesmo não foi observado nos pacientes europeus. As análises *post-hoc* dos

resultados do VENT mostraram que a integridade da cissura (>90%) e o posicionamento correto das válvulas era o que tinha maior impacto sobre o aumento do VEF1, evidenciando a importância do estudo tomográfico realizado antes do procedimento [25].

A TCAR se fez importante também na verificação da integridade das cissuras, visto que a presença de ventilação colateral tem grande impacto sobre os resultados do tratamento. Pensando nisso, os estudos BeLieVer-HiFi e STELVIO validaram a integridade das cissuras visualizadas pela TCAR de tórax através do Chartis® [26][27].

A principal complicação associada ao implante das válvulas endobrônquicas é o pneumotórax. O estudo LIBERATE mostra que a incidência de pneumotórax em pacientes tratado com as VEBs pode ser até quatro vezes maior em pacientes com enfisema bolhoso e um dos mecanismos que podem explicar a ocorrência de pneumotórax é a hiperdistensão do lobo adjacente ao lobo tratado, que pode favorecer o rompimento de bolhas [7]. Um segundo mecanismo se deve à presença de aderências do lobo tratado à superfície da pleura parietal, podendo haver ruptura da pleura visceral pulmonar e escape de ar para o espaço pleural com a atelectasia do lobo tratado [7].

Baseado nos estudos prévios, o LIBERATE visou a avaliação tardia (12 meses) dos resultados do tratamento do enfisema grave heterogêneo com as válvulas endobrônquicas unidirecionais. Nesse estudo, todos os pacientes que apresentaram ventilação colateral pelo Chatis foram excluídos da amostra. No grupo tratado com a válvula observou-se melhora do VEF1, distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos e do BODE index [7].

Atualmente, com todo antecedente científico publicado, o uso de válvulas endobrônquicas com fluxo unidirecional implantadas por via endoscópica para o tratamento de enfisema pulmonar grave heterogêneo é reconhecido como opção terapêutica para DPOC com grau de evidência A [1].

2.4 Avaliação funcional e de atenuação pulmonar por tomografia computadorizada quantitativa (TCQ)

A TCQ é um meio não invasivo de visibilizar, caracterizar e quantificar diretamente estruturas anatômicas, fornecendo informações sobre os processos fisiopatológicos de doenças pulmonares. Existem várias técnicas de análise quantitativa para avaliar doenças pulmonares difusas, incluindo medidas baseadas em limiar e densidade, análise estatística baseada em histograma, análise estrutural (volume do vaso, geometria das vias aéreas, etc.), análise de textura ou uma combinação desses recursos juntamente com inteligência artificial para segmentação e classificação [10]. Dessa forma, a TCQ é uma importante ferramenta no que diz respeito ao diagnóstico e definição de fenótipos de doenças pulmonares, incluindo a DPOC. A análise de limiar é baseada na quantificação de pixels dentro de uma faixa de atenuação pulmonar em Unidades Hounsfield (UH). A atenuação pulmonar considerada como normal é - 950 a - 700 UH e a porcentagem dentro desta faixa é conhecida como o índice pulmonar normal (IPN) [10]. Por outro lado, a medida do volume de pixels abaixo do limiar de - 950 UH permite a quantificação de áreas de enfisema (índice de enfisema) (Figura 1). Após as análises, são criadas curvas de densidade contendo a porcentagem de pixels dentro de cada categoria de atenuação pulmonar e parâmetros estatísticos de primeira ordem (por exemplo, atenuação média, assimetria). Esses dados são usados para distinguir a forma das curvas de pacientes e indivíduos normais. A análise da densidade pode ser utilizada para diagnóstico e seguimento de doenças pulmonares crônicas [10].

A TCQ, quando comparada com os testes de função pulmonar, é capaz de detectar alterações ainda precoces, as vezes não identificadas nas provas funcionais. Além disso, a imagem mostra as alterações morfológicas e sua distribuição no parênquima. Dessa forma, a TCQ deve ser utilizada em conjunto com as provas de função pulmonar para o manejo clínico dos pacientes pneumopatas crônicos [28].

Ainda há uma grande lacuna no conhecimento e incorporação da TCQ no dia a dia, e um dos motivos, é a falta de padronização da técnica de aquisição das imagens (quantidade de radiação, filtros de reconstrução). Isso pode impactar de forma importante a análise das imagens, levando a conclusões clínicas equivocadas. No entanto, o avanço contínuo da tecnologia envolvendo a tomografia computadorizada

de alta resolução (TCAR) permitiram que protocolos de baixa dose ou ultrabaixa dose de radiação permitissem reconstruções semelhantes ao protocolo standard de imagens de quantificação de enfisema e alterações de vias aéreas [10].

No que diz respeito a avaliação pulmonar do paciente portador de DPOC, a TCQ é capaz de quantificar as áreas de enfisema, grau de remodelamento de via aérea e a porcentagem de aprisionamento aéreo nas imagens adquiridas em expiração. Alterações significativas na TCQ, como índice de enfisema e Perc15%, podem ser correlacionados com dados de função pulmonar (espirometria e difusão de monóxido de carbono) [10][28].

Em suma, a TCQ vem evoluindo de forma rápida e pode ser incorporada de forma segura nas análises de doenças pulmonares. Suas vantagens envolvem o fato de ser menos operador dependente e análise mais rápida quando comparada com as avaliações semi-quantitativas [10].

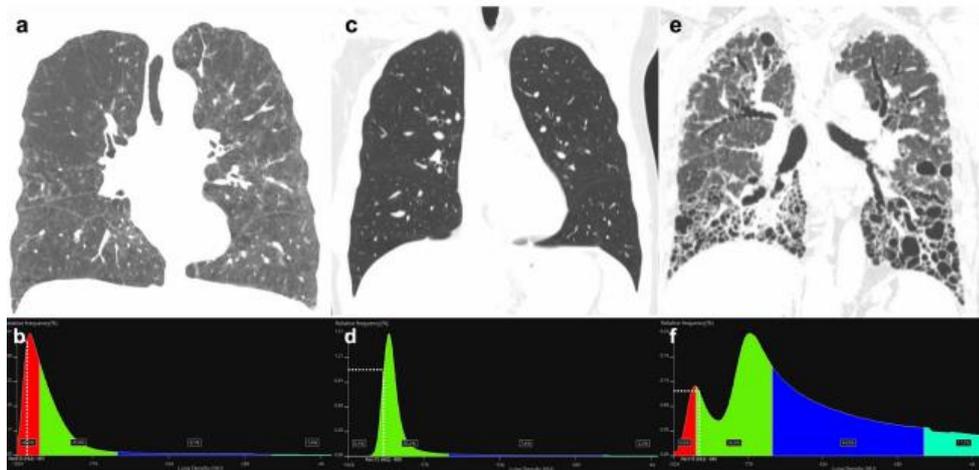


Figura 1 – **a, b**: imagem de TCAR e histograma de densidades pulmonares de paciente com DPOC com áreas de baixa atenuação ($< -950\text{UH}$); **c, d**: imagem de TCAR e histograma de pulmão saudável com atenuação média (aprox. $- 800\text{UH}$); **e, f**: imagem de TCAR e histograma de pulmão de paciente portador de fibrose pulmonar idiopática com áreas de alta atenuação.

3 Objetivos

3.1 Objetivo primário:

Avaliar a resposta ao tratamento com válvulas endobrônquicas unidirecionais em pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo grave, utilizando a medida da densitometria pulmonar pela TCAR

3.2 Objetivos secundários:

Verificar as alterações de função pulmonar antes e após o implante das válvulas;

Comparar a classe funcional de dispneia por meio do questionário respiratório de medical research concil modificado(mMRC) antes e após o procedimento de implante das válvulas.

4 Metodologia

4.1 Desenho do estudo

Série de envolvendo pacientes com enfisema pulmonar grave e heterogêneo submetidos a implante de VEB, em um hospital de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, entre março de 2016 e dezembro de 2019.

4.2 Participantes e métodos

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes portadores de enfisema pulmonar grave e heterogêneo, secundário ao tabagismo e deficiência de AAT, que preencheram todos os critérios para implante de VEB: sinais de hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento aéreo pela pletismografia como capacidade pulmonar total (CPT) > 100% do predito, volume residual (VR) \geq 175% do predito, VEF1 pós broncodilatador (BD) entre 15% e 45% do predito [7]; tomografia de tórax analisada pelo software VIDA® com critérios de enfisema pulmonar heterogêneo (diferença de 15% do lobo alvo em relação ao lobo ipsilateral) e com ventilação colateral escassa ou inexistente entre o lobo alvo e os lobos adjacentes (integridade maior que 90%) [7].

4.2.2 Instrumentos de medida

- Avaliação da percepção subjetiva de esforço: escala de dispneia mMRC, **(Anexo 1)** (Ferrer)

Para a avaliação do nível de dispneia foi utilizada a escala mMRC cuja pontuação varia de 0 a 4, sendo “0” a presença de dispneia aos esforços extenuantes e “4” a presença de dispneia para trocar de roupa, tomar banho ou que impede o paciente de sair de casa.

- Testes de função pulmonar

Os pacientes foram submetidos a avaliação funcional incluindo pletismografia com medida da capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), capacidade inspiratória (CI); espirometria, medida da difusão de monóxido de carbono, utilizando o sistema VMax®CareFusion (Sensor Medic, Inc., Mettawa, USA) de acordo com critérios internacionais (Graham, Pellegrino)[30][31]. As medidas foram expressas em

valores absolutos e em % do previsto para a população brasileira (Pereira, Lessa, Guimaraes et al) [32][33][34]. Todos os pacientes foram submetidos a teste de função pulmonar e avaliação da dispneia antes e entre 3 e 6 meses após o implante de VEB.

- Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)

As TCAR foram realizadas em tomógrafo computadorizado multidetector de 128 canais (Canon®, fabricado no Japão em 2015) com cortes de 2 mm e as medidas e reconstruções de enfisema pulmonar realizadas no filtro standard. O paciente permaneceu em posição supina, membros superiores elevados acima do tronco e em inspiração forçada. Os parâmetros de densitometria e hiperinsuflação pulmonar foram calculados através do software VitreaCore 6.8.109.1®. Foram utilizadas as densidades de -910 UH e -950 UH para determinar áreas de enfisema pulmonar. A integridade das cissuras, heterogeneidade do enfisema e medida do diâmetro dos brônquios a serem tratados, foram analisados por meio do software VIDA®. Assim, determinou-se o lobo a ser tratado, a quantidade e tamanho das válvulas a serem utilizadas em cada paciente. Todos os pacientes foram submetidos a TCAR antes e entre 3 a 6 meses após o implante de VEB [7].

Os pacientes que apresentaram integridade das cissuras entre 75 e 90%, foram submetidos ao sistema de avaliação pulmonar Chartis® com o objetivo de avaliar presença de ventilação colateral entre o lobo alvo e o adjacente [8]

- Dados demográficos

A data do diagnóstico, sexo, idade, duração dos sintomas, história de tabagismo, escala de dispneia modificada (modified Medical Research Council), comorbidades auto relatadas (doenças cardiovasculares, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome da apneia do sono, diabetes mellitus, depressão, doença renal crônica, câncer, câncer hematológico, imunodeficiências, dentre outras); uso de medicamentos; uso de suplementação de oxigênio, data da primeira e última consulta, data do óbito e data do implante das válvulas foram coletados do prontuário médico.

- Procedimentos

Os pacientes seguiram para o implante das válvulas e todos foram submetidos à avaliação da dispneia pela escala mMRC, testes de função e TCAR antes e 3 a 6 meses após o procedimento.

- Procedimento de implante da VEB

Os pacientes foram submetidos à broncoscopia em ambiente de bloco cirúrgico, com anestesia endovenosa, permanecendo em ventilação espontânea com suplementação de oxigênio por máscara laríngea. Utilizou-se a válvula de bico de pato de silicone unidirecional (Zephyr EBV; Pulmonx) disponível nos tamanhos 5,5 mm, 4 mm e 4 mm LP. Quando indicado o uso do Chartis, iniciava-se o procedimento pelo posicionamento do cateter que promove a oclusão dos brônquios a serem tratados de modo a avaliar a existência ou não de ventilação colateral. Confirmada a ausência da ventilação colateral, o implante das válvulas foi iniciado de acordo com a programação. O broncoscópio foi posicionado próximo ao brônquio mais distal a ser tratado, sendo a válvula disparada de modo a ocluir toda a luz do brônquio. O mesmo procedimento foi realizado de acordo com número de válvulas a serem implantadas. Sucesso foi definido como atelectasia visível à radiografia de tórax (RX) após o procedimento. Os pacientes permaneceram em repouso absoluto por 48 horas e a alta hospitalar foi avaliada após 72 horas de observação.

- Sistema Chartis

O sistema Chartis consiste em um cateter com um balão na sua extremidade distal, que, ao ser inflado na via aérea, bloqueia a passagem de ar para o segmento brônquico alvo por fora do cateter, permitindo a passagem de ar para o segmento brônquico ocluído somente através da luz do cateter. Esse fluxo de ar unidirecional pelo cateter é mensurado pelo sistema Chartis, que mede também a pressão distal e calcula a resistência da via aérea. Se o fluxo de ar expiratório persiste após a oclusão brônquica, está representada a existência de ventilação colateral. Por outro lado, quando o fluxo de ar expiratório cai progressivamente até valores próximos de zero, evidencia-se elevada resistência colateral e ausência de ventilação colateral, configurando-se um candidato à terapia com válvulas endobrônquicas. Assim, esse método realiza uma simulação do tratamento com a válvula, e busca avaliar qual seria a resposta de fluxo aéreo encontrada.

4.3 Desfechos

Foram considerados desfechos a variação do volume pulmonar com densidade de enfisema, medido pela TCAR e do grau de dispneia pela escala mMRC ($p < 0,05$)

4.4 Análise dos dados

Nesse estudo, as análises estatísticas e os gráficos foram desenvolvidos no Prism versão 7.0 (www.graphpad.com). Antes da análise estatística, os conjuntos de dados foram analisados quanto à sua normalidade usando o teste de normalidade e diligência de D'Agostino-Pearson. Uma vez estabelecida a normalidade dos dados, foi usado: teste de postos sinalizados de pares pareados de Wilcoxon unicaudal ou teste T pareado unicaudal. A força do estudo e o cálculo de tamanho de amostra para validação do resultado do VEF1 foram realizados por meio do programa gratuito G*Power (25,26) versão 3.1.9.3 (<http://www.gpower.hhu.de>). Para fazer esse cálculo, o programa solicita as seguintes variáveis: alfa (pré-definido como 0,05); tamanho do efeito (calculado a partir da média da diferença entre os grupos pré e pós, desvio padrão da diferença entre pré e pós); poder do estudo (0,90, baseado no estudo Liberate). Em relação ao cálculo amostral, o próprio estudo foi utilizado como modelo, uma vez que há escassez de dados semelhantes na literatura. O "Minimum effect size" foi calculado usando o programa Stata/MP v15.1. As diferenças foram consideradas significativas quando $* = p \leq 0.05$.

4.5 Comitê de ética

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) institucional (HMT;18/01/2019 No. 5127; CAAE: 05933418.5.0000.5127) (**Anexo 2**). Foi solicitado ao CEP dispensa de TCLE por se tratar de estudo retrospectivo com análise de dados de banco de dados, mas foi incluído o termo de consentimento para uso de dados (TCUD). Todas as informações obtidas foram consideradas confidenciais e os relatórios e resultados deste estudo foram apresentados sem qualquer forma de identificação individual.

5 Resultados

Conforme deliberação do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, os resultados dessa pesquisa serão apresentados sob forma de artigo que será submetido no Jornal Brasileiro de Pneumologia, A4.

Avaliação da resposta ao tratamento do enfisema pulmonar grave através da medida de densidades pulmonares obtidas pela tomografia computadorizada de tórax após implante de válvulas endobrônquicas: série de casos

Autores: Thaís Mesquita Ferreira¹, Leonardo Brand Rodrigues², Marco Antônio Soares Reis³, Claudia Juliana Rezende⁴, Bráulio Henrique Freire Lima⁵, Eliane Viana Mancuzo⁶

1. Pneumologista, pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG
2. Cirurgião torácico e endoscopista respiratório do Hospital Madre Teresa, mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
3. Pneumologista, coordenador do laboratório de função pulmonar e da equipe de pneumologia do Hospital Madre Teresa
4. Radiologista, titular do Colégio Brasileiro de Radiologia, coordenadora do serviço de radiologia do Hospital Madre Teresa
5. Biólogo, Doutor em Imunologia pelo Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.
6. Professora associada, Departamento de Clínica da UFMG e pneumologista do ambulatório de doenças pulmonares intersticiais e laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas UFMG/EBSERH

RESUMO

Introdução: A hiperinsuflação pulmonar é uma das principais consequências do enfisema pulmonar grave, sendo a responsável pela intolerância ao exercício apresentada pelos pacientes, em função de alterações da mecânica ventilatória. A Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) do tórax tem sido utilizada como método de escolha para quantificação do enfisema pulmonar através das medidas das densidades pulmonares.

Objetivo: Avaliar a resposta ao tratamento com válvulas endobrônquicas unidirecionais em pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo grave, utilizando a medida da densitometria pulmonar pela TCAR.

Metodologia: Os pacientes foram avaliados com prova funcional pulmonar completa, TCAR e escore de dispneia pela escala mMRC, antes do procedimento e três a seis meses após o implante de VEB. A quantificação do enfisema pulmonar foi realizada pela medida das densidades na TCAR com pontos de corte de - 950 unidades Hounsfield (UH) e - 910 UH. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de postos sinalizados de pares pareados de Wilcoxon unicaudal ou teste T pareado unicaudal, quando indicados; $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram analisados dez pacientes, observando-se uma redução significativa do volume de enfisema pulmonar, após o implante de VEB, tanto para as densidades -950 UH (667 ml; $p=0,006$) quanto para - 910 UH (454 ml; $p < 0,001$). Houve melhora no grau de dispneia pela escala mMRC (1,6 pontos; $p=0,008$). Foi constatada correlação significativa entre a desinsuflação pulmonar e aumento da capacidade inspiratória (CI) ($p=0,0064$), e correlação entre aumento da CI e redução no grau de dispneia pela escala mMRC ($p=0,0456$). Não houve melhora isolada nas variáveis de função pulmonar analisadas.

Conclusão: a TCAR, com análise das densidades pulmonares, pode ser uma ferramenta eficaz na avaliação do grau de desinsuflação pulmonar obtido com o implante de VEB em pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo grave.

Palavras-chave: enfisema pulmonar; próteses e implantes; tomografia computadorizada; capacidade inspiratória; dissertação acadêmica.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary hyperinflation is one of the main consequences of severe pulmonary emphysema, leading to exercise intolerance in patients due to changes in ventilatory mechanics. High-resolution chest computed tomography (HRCT) has been used as the preferred method for quantifying pulmonary emphysema through measurements of lung densities.

Objective: To assess the response to treatment with unidirectional endobronchial valves in patients with severe heterogeneous pulmonary emphysema, using pulmonary densitometry measurements by high-resolution chest computed tomography (HRCT).

Methodology: Patients were evaluated with a complete pulmonary function test, high-resolution chest computed tomography (HRCT), and dyspnea scoring using the mMRC scale before the procedure and three to six months after EBV implantation. The quantification of pulmonary emphysema was performed by measuring densities on HRCT with thresholds of -950 Hounsfield units (HU) and -910 HU. Continuous variables were analyzed using the one-tailed paired Wilcoxon signed-rank test or one-tailed paired t-test when appropriate, with a significance level of $p < 0.05$ considered significant.

Results: Ten patients were analyzed, and a significant reduction in pulmonary emphysema volume was observed after the implantation of unidirectional endobronchial valves (EBV), both for the -950 Hounsfield unit (HU) densities (667 ml; $p=0.006$) and the -910 HU densities (454 ml; $p < 0.001$). Additionally, there was an improvement in dyspnea severity assessed by the mMRC scale (1.6 points; $p=0.008$). Moreover, a notable correlation was found between pulmonary deflation and an increase in inspiratory capacity (CI) ($p=0.0064$), and a correlation between an increase in CI and a reduction in the mMRC dyspnea grade ($p=0.0456$). However, there was no isolated improvement in the analyzed pulmonary function variables.

Conclusion: HRCT, with analysis of pulmonary densities, can be an effective tool in evaluating the degree of pulmonary deflation achieved with the implantation of

unidirectional endobronchial valves (EBV) in patients with severe and heterogeneous pulmonary emphysema.

Keywords: pulmonary emphysema; prostheses and implants; high-resolution chest tomography. inspiratory capacity; academic dissertation.

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição progressiva e definida pela limitação crônica ao fluxo aéreo em função de anormalidades nas vias aéreas e/ou alveolares, causada pela exposição significativa a partículas ou gases nocivos (1). O enfisema pulmonar, um componente da DPOC, é definido como alargamento irreversível e anormal dos espaços aéreos distais e é acompanhado pela destruição das paredes acinares, bem como por alteração da retração elástica pulmonar (1). A alteração estrutural dos ácinos leva a redução da área de troca gasosa, enquanto a alteração da retração elástica tem grande impacto sobre a mecânica ventilatória (2), levando a hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento aéreo. A hiperinsuflação pulmonar tem grande importância na intolerância ao exercício apresentada pelos pacientes. Dessa forma, a desinsuflação pulmonar, mediada pelo uso de broncodilatadores ou por intervenções cirúrgicas, pode proporcionar maior tolerância ao exercício com melhora na qualidade de vida (1)(3).

A cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP) é um tratamento aplicado há anos e reconhecido pelos seus benefícios, no entanto, pode apresentar complicações pós-operatórias significativas (4). Nesse aspecto, as válvulas endobrônquicas (VEB) surgiram como opção terapêutica no tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo grave, com menores taxas de complicações, quando comparada com a CRVP, sendo recomendada como evidência grau A em diretrizes internacionais (1) e grandes estudos randomizados (5)(6)(7). Como resultado do implante de VEB, busca-se a redução do volume do lobo envolvido e conseqüente redução do volume pulmonar total e da hiperinsuflação, com melhora da mecânica ventilatória.

A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ), com mensuração de volumes e densidades pulmonares, tem se mostrado uma ferramenta útil na avaliação do comprometimento pulmonar no paciente portador de enfisema (8). Densidades pulmonares abaixo de -910 unidades Hounsfield (UH) e -950 UH são consideradas áreas de enfisema (9).

Os estudos publicados até então sobre o tratamento do enfisema pulmonar grave com VEB utilizaram a melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) como desfechos principais (5)(6)(7).

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a resposta ao tratamento do enfisema pulmonar grave com VEB através da análise das densidades pulmonares medidas pela TCQ, e a redução do grau de dispneia pela escala mMRC ($p < 0,05$).

Metodologia

Série de casos envolvendo pacientes com enfisema pulmonar heterogêneo grave submetidos a implante de VEB, em um hospital de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, entre março de 2016 e dezembro de 2019.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) institucional (HMT;18/01/2019 No. 5127; CAAE: 05933418.5.0000.5127) com dispensa de TCLE.

Critérios de inclusão:

Foram incluídos todos os pacientes portadores de enfisema pulmonar grave e heterogêneo, secundário ao tabagismo e deficiência de AAT, que preencheram todos os critérios para implante de VEB: sinais de hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento aéreo pela pletismografia como capacidade pulmonar total (CPT) $> 100\%$ do predito, volume residual (VR) $\geq 175\%$ do predito, VEF1 pós broncodilatador (BD) entre 15% e 45% do predito (5); tomografia de tórax analisada pelo software VIDA® com critérios de enfisema pulmonar heterogêneo (diferença de 15% do lobo alvo em relação ao lobo ipsilateral) e com ventilação colateral escassa ou inexistente entre o lobo alvo e os lobos adjacentes (integridade maior que 90%) (5).

Testes de função pulmonar

Os pacientes foram submetidos a avaliação funcional pulmonar incluindo pletismografia com medida da capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), capacidade inspiratória (CI); espirometria e medida da difusão de monóxido de carbono, utilizando o sistema VMax®CareFusion (Sensor Medics, Inc., Mettawa, USA) de acordo com critérios internacionais (Graham, Pellegrino) (11)(12). As medidas foram expressas em valores absolutos e em % do previsto para a população brasileira (Pereira, Lessa, Guimaraes et al) (13)(14)(15). A classificação da dispneia foi realizada através da escala modified Medical Research Council (mMRC). Todos os

pacientes foram submetidos a teste de função pulmonar e avaliação da dispneia antes e entre 3 e 6 meses após o implante de VEB.

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)

A TCAR foi realizada em tomógrafo computadorizado multidetector de 128 canais (Canon®, fabricado no Japão em 2015) com cortes de 2 mm e as medidas e reconstruções de enfisema pulmonar realizadas no filtro standard. O paciente permaneceu em posição supina, membros superiores elevados acima do tronco e em inspiração forçada. Os parâmetros de densitometria e hiperinsuflação pulmonar foram calculados através do software VitreaCore 6.8.109.1®. Foram utilizadas as densidades de - 910 UH e - 950 UH para determinar áreas de enfisema pulmonar, e a porcentagem total de áreas de enfisema pulmonar (index - 910 UH e - 950 UH). Além disso, foi realizada a medida da porcentagem regional (index - 950 UH relativo ao pulmão tratado). A integridade das cissuras, heterogeneidade do enfisema e medida do diâmetro dos brônquios a serem tratados, foram analisados por meio do software VIDA®. Assim, determinou-se o lobo a ser tratado, a quantidade e tamanho das válvulas a serem utilizadas em cada paciente. Todos os pacientes foram submetidos a TCAR antes e entre 3 e 6 meses após o implante de VEB.

Os pacientes que apresentaram integridade das cissuras entre 75 e 90%, foram submetidos ao sistema de avaliação pulmonar Chartis® com o objetivo de avaliar a presença de ventilação colateral entre o lobo alvo e o adjacente (6).

Procedimento de implante da VEB

Os pacientes foram submetidos à broncoscopia no bloco cirúrgico, com anestesia endovenosa, permanecendo em ventilação espontânea com suplementação de oxigênio por máscara laríngea. Utilizou-se as válvulas unidirecionais de bico de pato de silicone (Zephyr EBV; Pulmonx) disponíveis nos tamanhos 5,5 mm, 4 mm e 4 mm LP. Quando indicado o uso do Chartis (conforme descrito acima), iniciava-se o procedimento pelo posicionamento do cateter que provocava a oclusão dos brônquios a serem tratados, de modo a avaliar a existência ou não de ventilação colateral. Confirmada a ausência da ventilação colateral, o implante da VEB foi iniciado de acordo com a programação. O broncoscópio foi posicionado próximo ao brônquio mais

distal a ser tratado, sendo a válvula disparada de modo a ocluir toda a luz do brônquio. O mesmo procedimento foi realizado de acordo com número de válvulas a serem implantadas. Sucesso foi definido como atelectasia visível à radiografia de tórax após o procedimento. Os pacientes permaneceram em repouso absoluto por 48 horas e a alta hospitalar foi avaliada após 72 horas de observação.

Análise estatística

A análise estatística e os gráficos foram desenvolvidos no Prism versão 7.0 (www.graphpad.com). Os conjuntos de dados foram analisados usando o teste de normalidade e diligência de D'Agostino-Pearson. Uma vez estabelecida a normalidade dos dados, foi usado teste de pontos sinalizados de pares pareados de Wilcoxon unicaudal ou teste T pareado unicaudal. A força do estudo e os cálculos de tamanho de amostra foram realizados por meio do programa G*Power versão 3.1.9.3 (16)(17). O "Minimum effect size" foi calculado usando o programa Stata/MP v15.1. As diferenças foram consideradas significativas quando $* = p \leq 0.05$.

Resultados

Foram analisados dez (10) pacientes, a maioria do sexo feminino (70%), sendo 6 portadores de DPOC secundário ao tabagismo (carga tabágica média de 70 anos/maço) e 4 por deficiência de alfa 1 antitripsina (AAT). A avaliação funcional antes do implante da VEB mostrou capacidade pulmonar (CPT) de $6,23 \pm 1,01$ L ou $128,4 \pm 18,6\%$ do previsto; volume residual (VR) de $4,25 \pm 1,07$ L ou $228 \pm 61,4\%$ do previsto; a razão RV/CPT de $70 \pm 11\%$ do previsto; capacidade inspiratória (CI) $1,52 \pm 0,59$ L ou $74 \pm 21,0\%$ do previsto; VEF1 de $0,66 \pm 0,2$ L ou $27 \pm 8\%$ do previsto. A mediana do grau de dispneia pela escala mMRC foi 3, e 90% dos pacientes utilizavam oxigênio antes do procedimento. A ventilação colateral pôde ser excluída pela utilização do sistema Chartis em 3 pacientes, sendo os outros 7 pacientes dispensados desse procedimento. A quantificação do volume de enfisema pulmonar medido pelas densidades - 950 UH foi de $2136,2 \pm 867,10$ ml e pela densidade - 910 UH foi de $3220 \pm 637,0$ ml. O index de enfisema total (% de enfisema) para a densidade - 950 UH foi de $40,1 \pm 11,6\%$ e para a densidade - 910 UH foi de $62,0 \pm 7,5\%$. O index de enfisema regional (% de enfisema no pulmão tratado) foi de $42,8 \pm 15,2\%$ para a densidade - 950 UH.

Tabela 1: Características clínicas, funcionais e tomográficas dos pacientes submetidos ao implante de VEB (n=10)

Parâmetro	Valores pré VEB	Valores pós VEB	p
Idade (anos)	64,7 ± 12,1		-
Sexo feminino*	7 (70%)		-
Sexo masculino	3 (30%)		-
Tabagismo	6 (60%)		-
Deficiência de alfa 1 antitripsina	4 (40%)		-
Densidade de enfisema - 950 UH (ml)	2136,2 ± 867,1	1469,7 ± 661,7	0,006
Index – 950 UH total (%)	40,1 ± 11,6	31,0 ± 9,1	0,006
Index – 950 UH pulmão tratado (%)	42,8 ± 15,2	27,8 ± 11,5	0,007
Densidade de enfisema - 910 UH (ml)	3220 ± 637,0	2765 ± 843,6	< 0,001
Index – 910 UH total (%)	64,0 ± 7,5	58,1 ± 7,2	0,07
CPT (L)	6,23 ± 1,0	6,14 ± 1,1	0,29
CPT (%)	128,4 ± 18,6	124,4 ± 17,4	0,75
CI (L)	1,52 ± 0,60	1,53 ± 0,59	0,08
VR (L)	4,25 ± 1,1	4,00 ± 1,21	0,24
VR (%)	229,5 ± 65	209,8 ± 56,6	0,43
VR/CPT	67,8 ± 11	64,4 ± 11,95	0,57
VEF ₁ (L)	0,66 ± 0,20	0,70 ± 0,13,6	0,16
VEF ₁ (% predito)	27 ± 8	29,5 ± 4,5	0,46
DLCO, ml/min/mmHg	6,9 ± 2,7	7,9 ± 3,15	0,49
DLCO, %	29,8 ± 8,7	33,5 ± 11	0,41
Grau de dispneia mMRC#	4 (3-4)	2 (0-4)	0,008

&: Média ± desvio padrão. #: mediana(mínimo-máximo) *: percentual; UH: unidades Hounsfield; CPT: capacidade pulmonar total; CI: capacidade inspiratória; VR: volume residual; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO: difusão de monóxido de carbono; mMRC: modified Medical Research Council

Dos 10 pacientes submetidos ao tratamento, 9 tiveram um lobo tratado e apenas 1 paciente recebeu VEB em dois lobos. Em média, foram utilizadas 3 válvulas para tratar lobos superiores e 4 válvulas para lobos inferiores.

Após o implante de VEB, houve redução média do volume de enfisema pulmonar quantificado pela TCAR de 667 ml (p < 0,006) na densidade - 950 UH e de 454 ml (p = 0,001) na densidade - 910 UH, caracterizando melhora significativa da

hiperinsuflação pulmonar (Figura 1). O valor mínimo de redução significativa do volume de enfisema pulmonar, quantificado para a densidade - 950 UH, para se considerar boa resposta ao tratamento foi de 516,6 ml para uma confiabilidade de 95% (Figura 2).

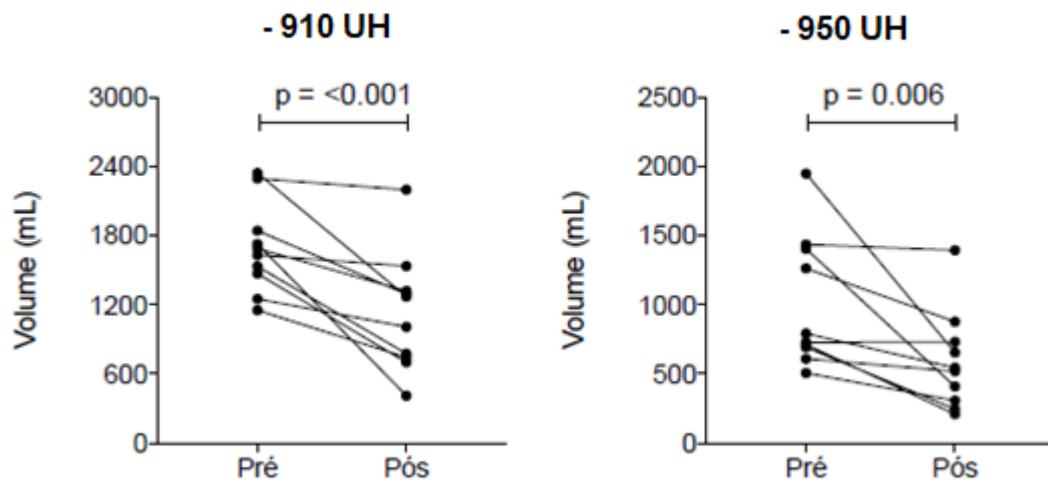


Figura 1 - Redução do volume de enfisema pulmonar após o implante de VEB quantificado pelas densidades - 950 UH e - 910 UH

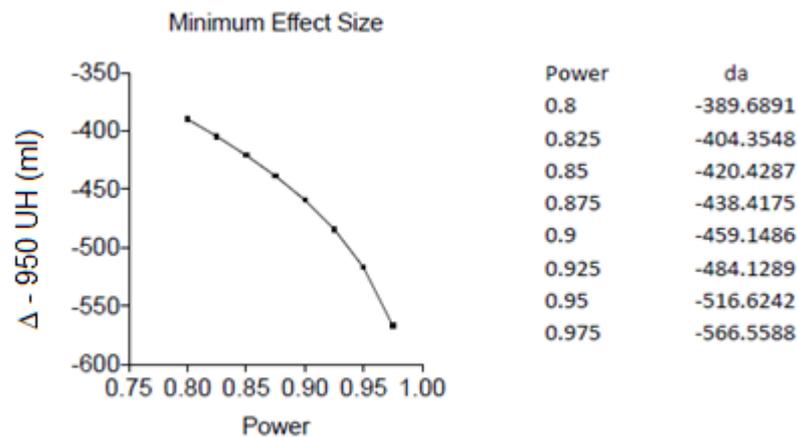


Figura 2 – Gráfico mostrando a redução mínima necessária no volume de enfisema pulmonar na densidade - 950 UH para obter resposta significativa ao tratamento com VEB.

A redução do volume de enfisema pulmonar também pode ser visualizada por meio do histograma de densidades, vide Figura 3. A Figura 4 exemplifica a redução das áreas de enfisema na avaliação da TCAR.

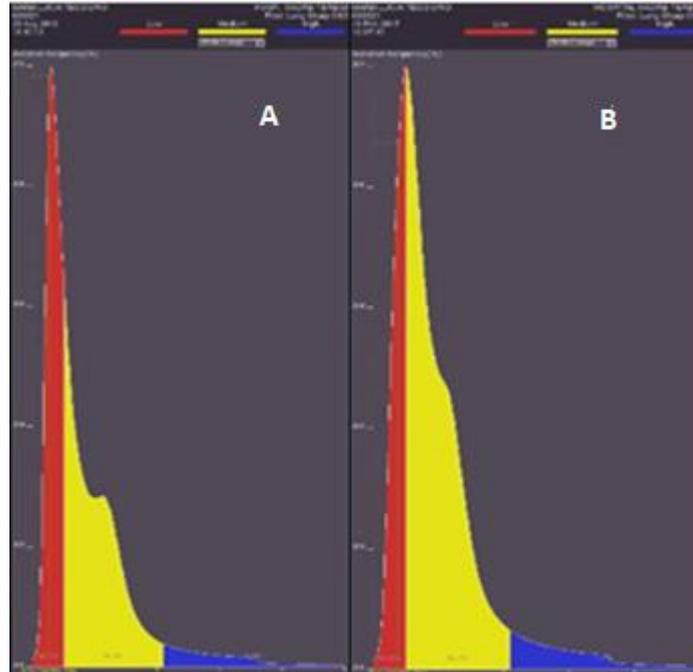


Figura 3 – Histograma de densidades pulmonares. A. pré implante de VEB e B. pós implante de VEB - Em vermelho representação das áreas de enfisema (- 950 UH), amarelo (pulmão normal), azul (área de alta densidade – vasos e brônquios).

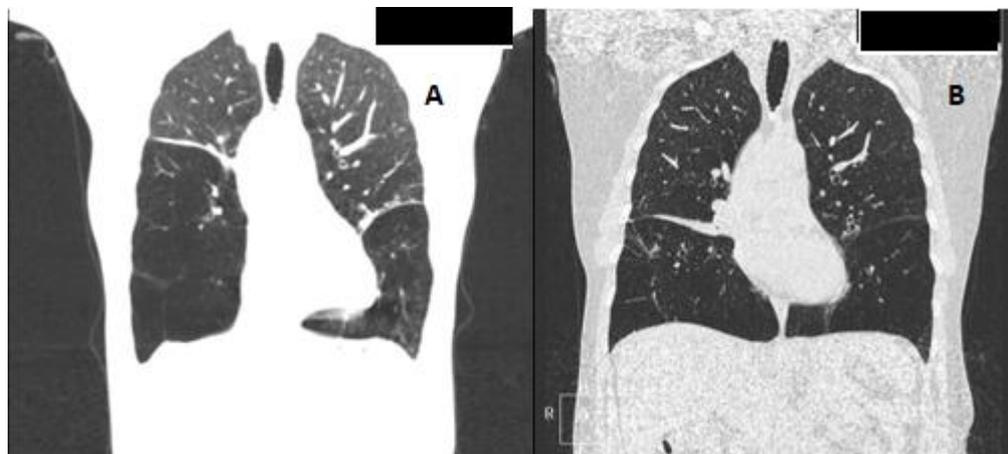


Figura 4 – A: TCAR pré implante de VEB com enfisema heterogêneo e hiperinsuflação do lobo médio; B: TCAR pós implante de VEB com redução volumétrica significativa do lobo médio.

Além da desinsuflação pulmonar após o implante da VEB, observou-se também uma redução significativa no grau de dispneia pela escala mMRC de 4 para 2 ($p= 0,008$) (Figura 5).

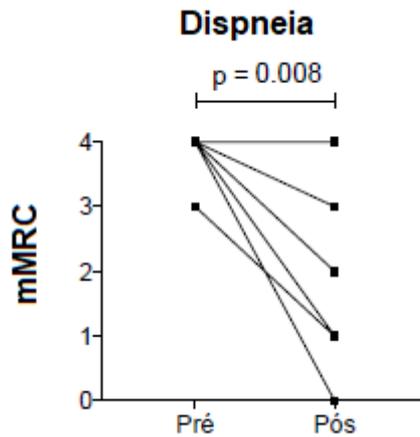


Figura 5 - Redução do grau de dispneia após o implante da VEB pela escala mMRC.

Apesar da desinsuflação pulmonar apresentada na TCAR, não foram observadas alterações estatisticamente significativas de forma isolada na função pulmonar (VEF1, CPT, CI e VR) após implante de VEB (Figura 6). Porém, observou-se uma correlação significativa entre o aumento da CI e a redução no grau de dispneia pela escala mMRC ($p = 0,0064$). Além disso, foi observada uma correlação significativa entre o aumento da CI e a redução do volume de enfisema pulmonar regional (index - 950 UH relativo ao pulmão tratado) após o implante da VEB ($p = 0,0456$) (Figura 7).

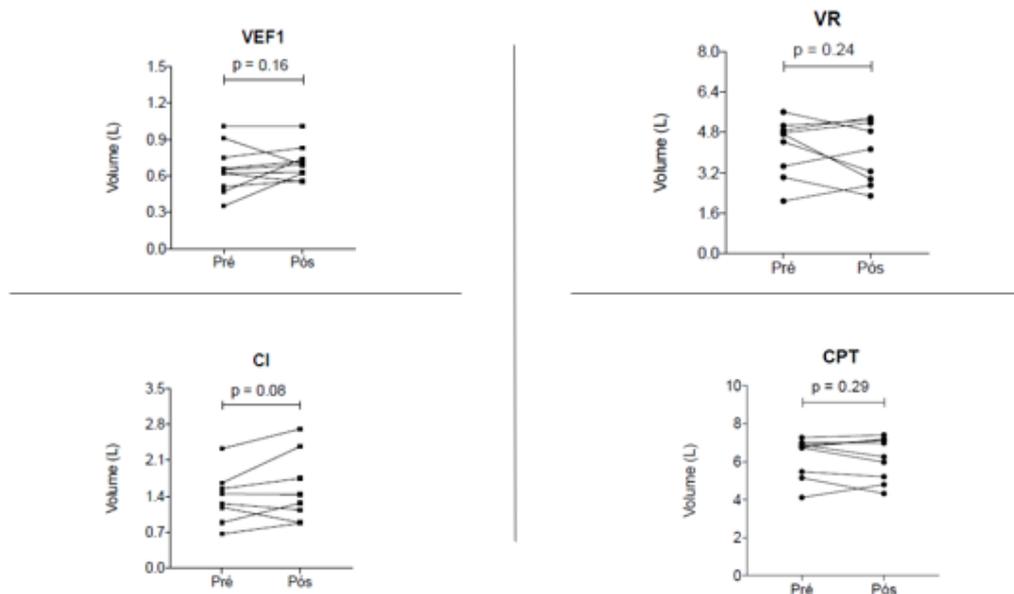


Figura 6 – Dados de função pulmonar sem melhora após procedimento de implante da VEB.

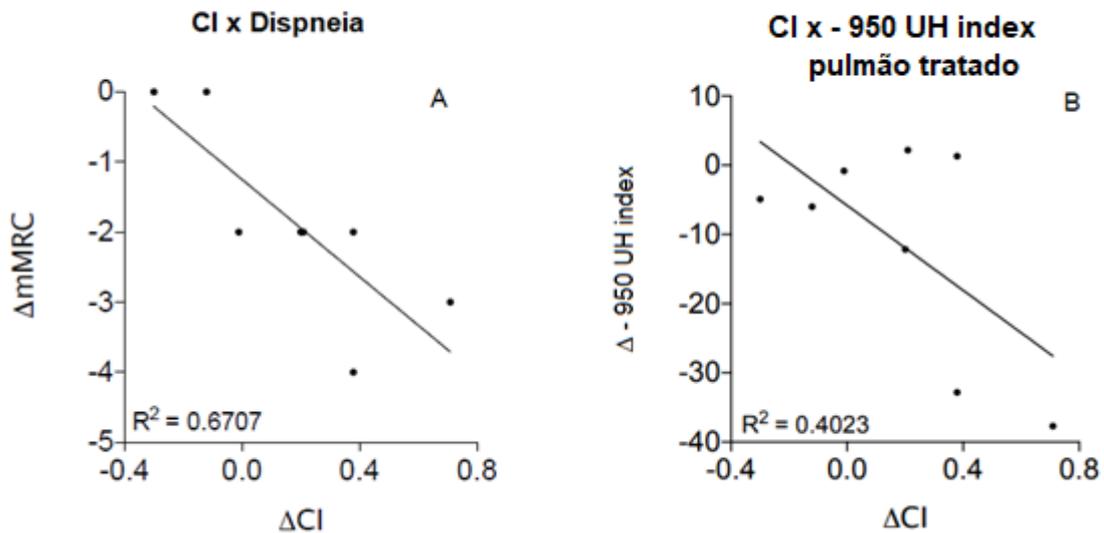


Figura 7: A: Correlação entre o aumento da CI e a redução no grau de dispneia pela escala mMRC após o implante de VEB; B: Correlação entre o aumento da CI e a redução do index - 950 UH de enfisema do pulmão tratado com VEB.

Não foram observadas complicações imediatas maiores após o procedimento de implante da VEB.

Discussão

Esta análise retrospectiva de 10 pacientes com enfisema pulmonar heterogêneo grave, com critérios de hiperinsuflação e aprisionamento aéreo, mostrou que o implante de válvulas endobrônquicas unidirecionais foi associada a desinsuflação pulmonar medida pelas densidades pulmonares - 950 UH e - 910 UH na TCAR e redução significativa no grau de dispneia pela escala mMRC.

Diferentemente do esperado, nosso estudo não apresentou alterações significativas nas variáveis funcionais (VEF1, VR, CPT e CI), quando avaliadas isoladamente. Contudo, observou-se que, além da desinsuflação pulmonar mostrada pela TCAR e melhora clínica, houve uma correlação entre a redução do volume de enfisema pulmonar no pulmão tratado (index - 950 UH) e um aumento da CI após o implante de VEB. O aumento na CI também se correlacionou com a redução no grau de dispneia pela escala mMRC de forma significativa. As alterações nas variáveis funcionais, principalmente VEF1 e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

(TC6M), e escores de qualidade de vida são critérios utilizados por grandes estudos para quantificar a melhora dos pacientes após o tratamento com VEB (5)(6)(7).

No estudo VENT, uma coorte com 111 pacientes incluídos nos EUA e Europa, foram observados resultados conflitantes na avaliação das variáveis funcionais após o implante de VEB. Nos pacientes incluídos nos EUA, os resultados em 6 meses, mostraram uma diferença no grupo VEB de 6,8% no VEF1 ($p = 0,005$), 19 metros no TC6M ($p = 0,02$) e de - 3,4 pontos no questionário de qualidade de vida SGRQ ($p = 0,04$) (18). Já no grupo europeu, as diferenças no VEF1 e no TC6M foram mais discretas e não-significativas (18). A análise post-hoc dos grupos evidenciou que a presença de uma cissura completa ($> 90\%$ integridade) e o posicionamento correto das válvulas à TCAR, foram fatores associados a um maior aumento do VEF1, identificando a necessidade da seleção adequada dos pacientes (18). Outro grande estudo multicêntrico, LIBERATE, que envolveu 128 pacientes tratados com VEB, observou um aumento $\geq 15\%$ no VEF1 em 47,7% no grupo que recebeu VEB. Além disso, quando comparado com o grupo controle, os pacientes tratados com VEB obtiveram alterações estaticamente significativas no VEF1 (aumento absoluto de 0,106 L; $p < 0,001$); aumento na distância caminhada no TC6M (aumento de 39,3 m; $p = 0,002$) e redução na pontuação no escore de qualidade de vida Saint George (- 7,05 pontos; $p=0,004$) (5). A CI não foi objeto de avaliação em nenhum desses grandes estudos, apesar de ela já ter se mostrado um parâmetro importante para medir a desinsuflação pulmonar (19).

O uso das válvulas endobrônquicas unidirecionais se tornaram uma opção terapêutica pouco invasiva e com baixas taxas de complicações, em pacientes com hiperinsuflação pulmonar associada ao enfisema pulmonar heterogêneo grave (1)(5)(6)(7). O objetivo da VEB é promover uma atelectasia do lobo tratado com consequente desinsuflação pulmonar. Para sucesso do método, é necessária avaliação da integridade das cissuras pulmonares, comprovando ventilação colateral escassa ou inexistente entre o lobo alvo e os lobos adjacentes (integridade maior que 90%) (5). No nosso estudo, apenas 3 pacientes apresentaram integridade das cissuras entre 75 e 90%, sendo submetidos ao sistema de avaliação pulmonar Chartis® (6), os outros 7 pacientes apresentaram integridade das cissuras $> 90\%$ à TCAR.

As alterações de densidade pulmonar podem ser medidas pela TCAR, sendo a tomografia computadorizada com densitometria pulmonar amplamente aceita como o método mais sensível para avaliação da extensão das áreas de enfisema pulmonar (8). A análise de limiar é baseada na quantificação de pixels dentro de uma faixa de atenuação pulmonar em Unidades Hounsfield (UH). A atenuação pulmonar normal é definida dentro da faixa de - 950 UH a - 700 UH (9). Por outro lado, a medida do volume de pixels abaixo do limiar de - 950 UH e - 910 UH (áreas de baixa atenuação) permitem a quantificação de áreas de enfisema (9). A quantificação de volume de enfisema pulmonar pode ser expressa em valor absoluto ou em porcentagem em relação ao volume pulmonar total (index). Medidas de index acima de 15% para densidades de - 950 UH representam acometimento pulmonar grave (20). No nosso estudo, após o implante de VEB, houve uma redução no volume de enfisema pulmonar de 667 ml ($p < 0,006$) na densidade - 950 UH e de 454 ml ($p = 0,001$) na densidade - 910 UH, caracterizando uma desinsuflação pulmonar significativa. Utilizando os dados de densitometria pulmonar da TCAR desse estudo, o "Minimum effect size" calculado para prever sucesso na desinsuflação pulmonar foi de 516,6 ml, quantificado para a densidade - 950 UH, com uma confiabilidade de 95%.

No nosso estudo não foi observado nenhuma complicação grave logo após o implante de VEB. As principais complicações descritas relacionadas ao tratamento com VEB são pneumotórax, infecções respiratórias de repetição e deslocamento das válvulas (1)(5)(6).

Este estudo possui algumas limitações incluindo o pequeno tamanho da amostra, que pode ter impactado de forma significativa a análise das variáveis funcionais (VEF1, CPT, CI e VR). Outra limitação foi a ausência de um teste de exercício, como o TC6M, e de um questionário de qualidade de vida que poderiam ter avaliado de forma mais precisa a melhora clínica.

Necessita-se futuramente de aumentar o tamanho da amostra e realizar outras medidas objetivas como TC6M e questionário de qualidade de vida.

Conclusão

Apesar das limitações, este estudo mostrou que houve redução no grau de dispneia mensurado pela escala mMRC, bem como redução das áreas de enfisema pulmonar quantificadas pela análise da densitometria pela TCAR nos pacientes tratados com VEB. Dessa forma, a TCAR com medida das densidades pulmonares pode ser uma ferramenta útil na mensuração da resposta ao tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo grave com VEB, de maneira quantitativa e não invasiva.

Referências bibliográficas

- (1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD Committee). Global Strategy for The Diagnosis, Management, And Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease Report. Fontana: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/GOLD>; 2023.
- (2) Kemp S V., Polkey MI, Shah PL. The Epidemiology, Etiology, Clinical Features, and Natural History of Emphysema. *Thorac Surg Clin*. 2009 May;19(2):149–58.
- (3) Criner, GJ, Cordova, F, Sternberg, AL, Martinez, FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons Learned about Lung Volume Reduction Surgery. *American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine*. Março, 2011. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201103-0455Cl>.
- (4) DeCamp Jr, MM, McKenna Jr., RJ, Deschamps, CC, Krasna, MJ. Lung Volume Reduction Surgery Technique, Operative Mortality, and Morbidity. *American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine*. Março, 2008. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/pats.200803-023ET>.
- (5) Criner, GJ, et al. LIBERATE. *American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine*. Maio, 2018. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201803-0590OC>. Acesso em 17 jul. 2018.
- (6) Kemp, Samuel V.; Slebos, Dirk-Jan; Kirk, Alan; Kornaszewska, Malgorzata; Carron, Kris; Ek,Lars; Broman, Gustav; Hillerdal, Gunnar; Mal, Herve; Pison, Christophe. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Setembro, 2017. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201707-1327OC?url_ver=Z39.88-
- (7) Valipour, A; Slebos, DJ; Herth, F; Darwiche, K; Wagner, M; Ficker, JH; Petermann, C; Hubner, RH; Stanzel, F; Eberhardt, R. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Julho, 2016. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201607-1383OC>
- (8) Parr, DG, Sevenoaks, M, Deng, CQ, Stoel, BC, Stockley, RA. Detection of emphysema progression in alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; Methodological advances. *Respiratory Research* 2008, 9:21
- (9) Barros, MC; Altmayer, S; Carvalho, AR; Rodrigues, R; Zanon, M; Mohammed, TL; Patel, P; Mohammad, AA; Mehrad, B; Chatkin, JM; Hochheger, B. Quantitative Computed Tomography: What Clinical Questions Can it Answer in Chronic Lung Disease? Part of Springer Nature 2022. Junho, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-022-00550-1>
- (10) Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 15;127(12):1072-9. doi: 10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00003.
- (11) Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Vol. 200, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2019. p. E70–88.

- (12) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005 Nov;26(5):948–68.
- (13) Pereira, CA, Sato T, Rodrigues SC. Artigo Original Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca* New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. Vol. 33, *J Bras Pneumol*. 2007.
- (14) Lessa T, de Castro Pereira CA, Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(1):1–2.24
- (15) Guimarães VP, Miranda DM de, Reis MAS, Andrade TL, Matos RL, Soares MR, et al. Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(5):1–7.
- (16) Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.
- (17) Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, 1149-1160.
- (18) Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, Gasparini S, Agusti C, Holmes-Higgin D, Ernst A, and the International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*, 2012; 39: 1334-1342.
- (19) O'Donnell, D. E, Laveneziana, P. Lung hyperinflation in COPD: the impact of pharmacotherapy. *European Respiratory Review* 2006 15: 85-89.
- (20) Chen, A., Karwoski, RA, Gierada, DS, Bartholmai, BJ, Koo, CW. Quantitative CT analysis of diffuse lung disease. *RadioGraphics*. 2019.

6 Considerações finais

A DPOC grave é uma doença debilitante, principalmente em função da hiperinsuflação causada pelo componente enfisematoso. O alçapamento de ar, aumenta o volume residual e altera a dinâmica ventilatória, impactando principalmente a fase expiratória. A redução do volume pulmonar já é reconhecida há várias décadas com uma forma de aliviar a dispneia e melhorar qualidade de vida desses pacientes. Nesse contexto, as válvulas endobrônquicas colocadas através de endoscopia respiratória surgiram como um tratamento menos invasivo e com boa resposta para esse fim. A verificação da resposta ao tratamento ainda tem algumas lacunas, apesar de alguns ERCs já demonstrarem melhora de VEF1, distância caminhada no teste de 6 minutos e no SGRQ. O nosso estudo se propôs a avaliar a redução da hiperinsuflação através da redução do volume de enfisema pulmonar calculado por áreas de baixa densidade (-950UH) na TCQ.

Apesar das nossas limitações este estudo, mostrou que houve redução do grau de dispneia mensurado pela escala mMRC bem como redução das áreas de baixa densidade (enfisema) nos pacientes tratados com as válvulas endobrônquicas. Dessa forma, a TCQ pode ser uma ferramenta útil para mensurar a resposta ao tratamento das VEB de maneira quantitativa e não invasiva.

Futuramente pretendemos aumentar o tamanho da amostra e realizar outras medidas objetivas como teste de caminhada de seis minutos e questionário de qualidade de vida.

7 Anexos

7.1 Anexo 1 Escala de dispneia modificada Medical Research Council

Grau 0	Apresenta-se com dispneia somente com exercícios extenuantes
Grau 1	Apresenta-se com dispneia quando anda mais rapidamente no plano ou quando anda em pequeno aclave
Grau 2	Anda mais devagar em comparação com pessoa da mesma idade em função de dispneia, ou tem que parar para respirar quando ando no próprio passo e no plano
Grau 3	Interrompe a caminhada para poder respirar após andar 100 metros ou poucos minutos, no plano
Grau 4	Muita dispneia para sair de casa, sente dispneia ao vestir-se ou despir-se

7.2 Anexo 2. Parecer do Centro de Pesquisa

HOSPITAL MADRE
TERESA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DO ENFISEMA PULMONAR COM COLOCAÇÃO DE VÁLVULAS ENDOBRÔNQUICAS, ATRAVÉS DA DENSITOMETRIA PELA TOMOGRAFIA DE TÓRAX

Pesquisador: THAIS MESQUITA FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05933418.5.0000.5127

Instituição Proponente: INSTITUTO DAS PEQUENAS MISSIONARIAS DE MARIA IMACULADA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.115.592

Apresentação do Projeto:

O enfisema pulmonar avançado é uma doença debilitante, que cursa com piora funcional e da qualidade de vida dos pacientes. A hiperinsuflação

pulmonar é uma das principais consequências do enfisema avançado, apesar de todo tratamento clínico disponível. A redução do volume pulmonar

pode proporcionar melhora clínica e funcional, com maior tolerância ao exercício e da qualidade de vida. A cirurgia de redução do volume pulmonar

é um tratamento aplicado há anos e já reconhecido pelos seus benefícios, no entanto, pode cursar com grande morbimortalidade pós operatória.

Nesse aspecto, as válvulas endobrônquicas são uma opção terapêutica alternativa com menores taxas de complicações. As válvulas são indicadas

para pacientes portadores de enfisema pulmonar grave, heterogêneo e que não possuem ventilação colateral interlobar (presença de fissuras

completas). Como resultado, buscamos a redução do volume do lobo envolvido e, conseqüente, redução do volume pulmonar total e da

hiperinsuflação.

Objetivo da Pesquisa:

Demonstrar que as alterações nos volumes e na hiperinsuflação pulmonar, mensurados através de

Endereço: Av. Reja Gabaglia, 1002
Bairro: Gutierrez CEP: 30.441-070
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3330-8230 Fax: (31)3330-8340 E-mail: cepfmt@hotmail.com

HOSPITAL MADRE
TERESA/MG



Continuação do Parecer: 3.115.592

densitometria pela tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, nos casos de Implante de válvulas endobrônquicas em portadores de enfisema pulmonar grave podem ser ferramentas eficazes na avaliação da resposta ao tratamento proposto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Exposição de dados

Benefícios:

Avaliar resposta ao tratamento de forma não invasiva

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa em conformidade com resolução 466/12 e suas complementares CONEP/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pesquisa em conformidade com resolução 466/12 e suas complementares CONEP/MS.

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1233986.pdf	16/10/2018 22:10:03		Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_pesquisa.pdf	15/10/2018 23:14:00	THAIS MESQUITA FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.docx	10/10/2018 15:30:31	THAIS MESQUITA FERREIRA	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Ausencia_TCE.docx	10/10/2018 15:29:54	THAIS MESQUITA FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Raja Gabaglia, 1002
Bairro: Gutenberg CEP: 30.441-070
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3339-8259 Fax: (31)3339-8340 E-mail: cepht@hotmial.com

HOSPITAL MADRE
TERESA/MG



Continuação do Parecer: 3.115.592

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 18 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Lincoln Palva Costa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Raja Gabaglia, 1002
Bairro: Gutenberg CEP: 30.441-070
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3330-8230 Fax: (31)3330-8340 E-mail: cepbrt@hotmail.com

8 Referências bibliográficas da revisão da literatura

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD Committee). Global Strategy for The Diagnosis, Management, And Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease Report. Fontana: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/GOLD>; 2023.
- [2] Rennard SI, Vestbo J. COPD: The dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367(9518):1216-1219
- [3] Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open Resp Res* 2018;5(1):e000246 28
- [4] TabNet Win32 3.0. Morbidade por região [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
- [5] Criner, GJ, Cordova, F, Sternberg, AL, Martinez, FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons Learned about Lung Volume Reduction Surgery. *American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine*. Março, 2011. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201103-0455CI>.
- [6] DeCamp Jr, MM, McKenna Jr., RJ, Deschamps, CC, Krasna, MJ. Lung Volume Reduction Surgery Technique, Operative Mortality, and Morbidity. *American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine*. Março, 2008. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/pats.200803-023ET>.
- [7] Criner, GJ, et al. LIBERATE. *American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine*. Maio, 2018. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201803-0590OC>. Acesso em 17 jul. 2018.
- [8] Kemp, Samuel V.; Slebos, Dirk-Jan; Kirk, Alan; Kornaszewska, Malgorzata; Carron, Kris; Ek,Lars; Broman, Gustav; Hillerdal, Gunnar; Mal, Herve; Pison, Christophe. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Setembro, 2017. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201707-1327OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
- [9] Valipour, A; Slebos, DJ; Herth, F; Darwiche, K; Wagner, M; Ficker, JH; Petermann, C; Hubner, RH; Stanzel, F; Eberhardt, R. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Julho, 2016. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201607-1383OC>
- [10] Barros, MC; Altmayer, S; Carvalho, AR; Rodrigues, R; Zanon, M; Mohammed, TL; Patel, P; Mohammad, AA; Mehrad, B; Chatkin, JM; Hochheger, B. Quantitative Computed Tomography: What Clinical Questions Can it Answer in Chronic Lung Disease?. Part of Springer Nature 2022. Junho, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-022-00550-1>
- [11] Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. Waterpipe tobacco Smoking. *Tuberk Toraks* 2016; 64(1):94-96
- [12] Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366(9084):104-106
- [13] Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 2014;11(3):e1001621

- [14] Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. *Chest*. 2004 Jul;126(1):59–65.
- [15] Kemp S V., Polkey MI, Shah PL. The Epidemiology, Etiology, Clinical Features, and Natural History of Emphysema. *Thorac Surg Clin*. 2009 May;19(2):149–58.
- [16] Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am*. 1998 Jan;36(1):29–55.
- [17] Dirksen A. Is CT a new research tool for COPD? *Clin Respir J*. 2008 Oct;2:76–83.
- [18] Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, Scillia P, Chaminade L, de Maertelaer V, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology*. 1996 Jun;199(3):825–9.
- [19] NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
- [20] MRC Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxemic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222):681-6.
- [21] Thabut G, Ravaud P, Christie JD et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(10):1156-63.
- [22] Cooper JD. The History of Surgical Procedures for Emphysema. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):312–9
- [23] Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg*. 1957 Sep;23(9):789–804.
- [24] Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Jan;109(1):106-16; discussion 116-9.
- [25] Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1334–42.
- [26] Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeRHIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1066–73.
- [27] Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2325–35.
- [28] M. Nishio, S. Matsumoto, T. Yoshikawa, K. Sugimura et al. Emphysema Quantification by Combining Percentage and Size Distribution of Low-Attenuation Lung Regions. *AJR*:202, May 2014
- [29] Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 15;127(12):1072-9. doi: 10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00003.
- [30] Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Vol. 200, *American Journal*

- of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2019. p. E70–88.
- [31] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005 Nov;26(5):948–68.
- [32] Pereira, CA, Sato T, Rodrigues SC. Artigo Original Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca* New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. Vol. 33, *J Bras Pneumol*. 2007.
- [33] Lessa T, de Castro Pereira CA, Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(1):1–2.24
- [34] Guimarães VP, Miranda DM de, Reis MAS, Andrade TL, Matos RL, Soares MR, et al. Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(5):1–7.