

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

CLÁUDIA MYRIAM AMARAL BOTELHO

**PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B
E ÍNDICES DE DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA
(*STRAIN/STRAIN RATE*)
NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
ESTÁVEL E EXACERBADA**

**BELO HORIZONTE
2007**

CLÁUDIA MYRIAM AMARAL BOTELHO

**PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B
E ÍNDICES DE DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA
(*STRAIN/STRAIN RATE*)
NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
ESTÁVEL E EXACERBADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Medicina.

***Orientadora:* Profa. Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira
Co-orientador: Dr. José Luiz Barros Pena**

**FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
BELO HORIZONTE
2007**

B748p

Botelho, Cláudia Myriam Amaral.

Peptídeo natriurético do tipo B e índices de deformação miocárdica (strain/strain rate) na doença pulmonar obstrutiva crônica estável e exacerbada [manuscrito] / Cláudia Myriam Amaral Botelho. – 2007.

120 f., enc. : il. color., p&b, grafs., tabs.

Orientadora: Maria da Consolação Vieira Moreira.

Co-orientador: José Luiz Barros Pena.

Área de concentração: Clínica Médica.

Linha de pesquisa: Cardiopatias

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Bibliografia: f. 90-105.

Anexos: f. 107-120.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica – Teses. 2. Doença cardiopulmonar – Teses. 3. Hipertensão pulmonar – Teses. 4. Circulação pulmonar – Teses. 5. Peptídeo natriurético tipo B – Teses. 6. Ecocardiografia doppler – Teses. I. Moreira, Maria da Consolação Vieira. II. Pena, José Luiz Barros. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 340

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Professor Ronaldo Tadêu Pena

Vice-reitor:

Professora Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de Pós-Graduação

Professor Jaime Arturo Ramirez

Pró-reitor de pesquisa:

Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Professor Francisco José Penna

Vice-diretor:

Professor Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação

Professor Carlos Faria Santos Amaral

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe de Departamento:

Professor Dirceu Bartolomeu Greco

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica

Professor Carlos Faria Santos Amaral

Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica

Professor Carlos Faria Santos Amaral (Coordenador)

Professora Maria da Consolação Vieira Moreira

Professor Antônio Carlos Martins Guedes

Professora Suely Meireles Rezende

Professor Nilton Alves de Rezende

Professor Marcus Vinícius Melo Andrade

Representante discente: Elizabete Rosária de Miranda

DEDICATÓRIA

*Ao José de Freitas e ao José Luiz,
cuidadores, amigos, irmãos e cúmplices
de todas as horas
- como querubins.*

*À Sola,
zelo e afeto juntos
- como fada.*

*Ao Sérgio,
cúmplice na busca permanente de mim
- como anjo.*

Aos amigos. Todos.

*À Dedei, irmã absoluta,
ao irmão Michel,
aos pais, Donana e Seu Zig
- família adquirida no afeto e na solidariedade.*

*Ao Breno,
- afilhado, herdeiro e futuro parceiro
na agri-doce tarefa de exercer a Medicina.*

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Núcleo de Assistência Hematológica, em especial ao Dr. Marcelo Noce Rocha e à Ingrid Paulsen, que possibilitaram a realização das dosagens de BNP, com solidariedade e interesse.

Ao Dr. Paulo Roberto Latorre Fortes, que tão gentilmente se prontificou a ajudar na execução dos exames ecocardiográficos. Ao Dr. Marconi Gomes da Silva, pelo auxílio na confecção do banco de dados.

Às secretárias da Clínica Baeta Vianna, onde foram realizados os exames ecocardiográficos, pela disponibilidade e delicadeza em todos os nossos contatos.

Ao Dr. Thiago da Rocha Rodrigues e ao Dr. José de Freitas Teixeira Júnior, pela interpretação dos eletrocardiogramas.

Ao professor Cid Sérgio Ferreira e ao Dr. Marcell de Barros Duarte Pereira, pela orientação e leitura das radiografias de tórax.

Aos amigos do Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento de Pneumologia e Cirurgia Torácica, em especial à Dra. Valéria Maria Augusto e ao Dr. Ricardo de Amorim Corrêa, pela confiança depositada e estímulo durante a elaboração do estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ANP	- Peptídeo Natriurético Atrial
BNP	- Peptídeo Natriurético do tipo B
CNP	- Peptídeo Natriurético do tipo C
CV	- Capacidade Vital (Lenta)
CVF	- Capacidade Vital Forçada
VEF₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF₁/ CVF	- Índice de Tiffeneau ou relação entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada
ECG	- Eletrocardiograma
GOLD	- G lobal Initiative for C hronic O bstructive L ung D isease
SBPT	- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
HAP	- Hipertensão arterial pulmonar
PAP	- Pressão na artéria pulmonar
PmAP	- Pressão média na artéria pulmonar
PsAP	- Pressão sistólica na artéria pulmonar
VD	- Ventrículo direito
VE	- Ventrículo esquerdo
Ao	- Aorta
AE	- Átrio esquerdo
VD	- Ventrículo direito
DdVE	- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DsVE	- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
SIV	- Espessura diastólica do septo interventricular
PpVE	- Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo - esquerdo
VdF	- Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VsF	- Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Δd%	- Percentagem de encurtamento sistólico do VE

DVCI	- Diâmetro da veia cava inferior
DAC	- Doença arterial coronariana
Sm	- Velocidade de pico sistólico
Em	- Velocidade diastólica precoce
Am	Velocidade diastólica tardia
Em/ Am	- Relação entre as velocidades Em e Am
ϵ	- strain
SR	- strain rate
irpm	- incursões respiratórias por minuto
bpm	- batimentos por minuto
pg	- picogramas
mL	- mililitros
mm Hg	- milímetros de mercúrio
m	- metros
cm	- centímetros
s	- segundo(s)
mV	- milivolts
r	- coeficiente de correlação de Pearson
DP	- desvio-padrão

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Ilustração esquemática do conceito de <i>strain</i> (ϵ)/ <i>strain rate</i> (SR).	35
FIGURA 2: Principais peptídeos natriuréticos.....	39
FIGURA 3: DPOC com cor pulmonale: produção, liberação, mecanismos de ação e degradação do BNP.	43
FIGURA 4: Esquema geral do estudo.	47
FIGURA 5. Hipertensão arterial pulmonar na DPOC: medidas a partir da radiografia de tórax.....	54
FIGURA 6: Gradiente de velocidades do Doppler tecidual no ventrículo direito	69
FIGURA 7: Comparação entre as medidas do <i>strain</i> sistólico no mesmo paciente em período estável (A) e exacerbado (B)	74

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Correlação entre índice de Tei e PsAP	68
GRÁFICO 2 Comparação entre os níveis de BNP em 12 portadores de DPOC durante a estabilidade e a exacerbação.	72
GRÁFICO 3. Comparação entre as estimativas da P _s AP de 7 pacientes com DPOC estável (Est) e exacerbada (Exa).....	72

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Estudo-piloto: valores de BNP na DPOC estável (EST) e exacerbada (EXA).....	51
QUADRO 2: Hipertensão arterial pulmonar na DPOC: medidas a partir da radiografia de tórax	54
QUADRO 3: Sinais eletrocardiográficos de <i>cor pulmonale</i> crônico	55
QUADRO 4: Modelo de regressão linear múltipla para índice de Tei	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características clínicas da amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.	63
TABELA 2: Características laboratoriais, espirométricas, radiológicas e eletrocardiográficas da amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.	64
TABELA 3: Medidas ecocardiográficas ao modo M da amostra de pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.	64
TABELA 4: Medidas ecocardiográficas ao Doppler em cores e pulsátil da amostra de pacientes com DPOC, durante o período de estabilidade.	65
TABELA 5: Velocidades do Doppler tecidual pulsátil nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras) na amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.	65
TABELA 6: Valores do <i>strain rate</i> (SR) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras) na amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade (unidade: s ⁻¹).	66
TABELA 7: Valores do <i>strain</i> (ϵ) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras) na amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.	66
TABELA 8: Diferenças significativas entre 30 pacientes com DPOC estável e 7 pacientes de controle	70
TABELA 9: Velocidades do Doppler tecidual pulsátil nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras): comparação entre estabilidade e exacerbação em 12 pacientes com DPOC.	73
TABELA 10: Valores do <i>strain rate</i> (SR) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras): comparação entre estabilidade e exacerbação em 12 pacientes com DPOC (unidade: s ⁻¹).	73

TABELA 11: Valores do <i>strain</i> (ϵ) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras): comparação entre estabilidade e exacerbação em 12 pacientes com DPOC (unidade: %)	74
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
<i>1.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....</i>	<i>21</i>
1.1.1. Conceito e epidemiologia	21
1.1.2. Exacerbação Aguda da DPOC.....	25
1.1.3. Hipertensão Arterial Pulmonar.....	27
1.1.4. Radiologia de tórax.....	29
1.1.5. Eletrocardiografia	30
1.1.6. Ecocardiografia.....	31
<i>1.2. BNP.....</i>	<i>36</i>
1.2.1. Estrutura e função	36
1.2.2. BNP nas doenças cardiovasculares	37
1.2.3. BNP nas doenças pulmonares	40
2. OBJETIVOS.....	45
<i>2.1. OBJETIVO PRINCIPAL:</i>	<i>45</i>
<i>2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	<i>45</i>
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	47
<i>3.1. TIPO DE ESTUDO.....</i>	<i>47</i>
<i>3.2. REVISÃO DA LITERATURA.....</i>	<i>48</i>
<i>3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA</i>	<i>48</i>
<i>3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....</i>	<i>49</i>
<i>3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....</i>	<i>50</i>
<i>3.6. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....</i>	<i>51</i>

3.7. VARIÁVEIS	52
3.7.1. Avaliação clínica e laboratorial	52
3.7.2. Espirometria	52
3.7.3. Radiografia de tórax	53
3.7.4. Eletrocardiograma	55
3.7.5. Dosagem de BNP	56
3.7.6. Ecocardiograma	57
3.8. ANÁLISE DOS DADOS	59
3.9. ASPECTOS ÉTICOS	60
4. RESULTADOS	62
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	62
4.2. MODELOS DE REGRESSÃO E CORRELAÇÕES	67
4.3. PACIENTES ESTÁVEIS E CONTROLES	70
4.4. PACIENTES ESTÁVEIS E EXACERBADOS	71
5. DISCUSSÃO	76
5.1. PACIENTES ESTÁVEIS	76
5.2. PACIENTES ESTÁVEIS X EXACERBADOS	82
6. CONCLUSÕES	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXO 1	107
ANEXO 2	110
ANEXO 3	112
ANEXO 4	115

<i>ANEXO 5</i>	<i>115</i>
<i>ANEXO 6</i>	<i>116</i>
<i>ANEXO 7</i>	<i>117</i>
<i>ANEXO 8</i>	<i>118</i>

RESUMO

Racional: Existem poucos dados na literatura acerca das possíveis repercussões hemodinâmicas no aparelho cardiovascular durante os episódios de exacerbação aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A identificação de marcadores bioquímicos, neuro-hormonais ou ecocardiográficos seria importante não só para o diagnóstico precoce, como na avaliação prognóstica.

Objetivos: O estudo atual objetiva avaliar o comportamento dos níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e da ecocardiografia convencional, Doppler tecidual e índices de deformação miocárdica (strain/ strain rate = ϵ / SR) durante os períodos de estabilidade e exacerbação da DPOC. Objetiva também correlacionar variáveis de fácil acesso na prática clínica (grau de dispnéia, saturação de oxigênio, grau de obstrução ao fluxo aéreo, índices radiológicos, alterações eletrocardiográficas e níveis de BNP) com as medidas ecocardiográficas referentes à função do ventrículo direito (VD) [pressão sistólica na artéria pulmonar (PsAP), índice de Tei do VD, velocidades e índices de deformação miocárdicas], durante o período de estabilidade.

Casística e métodos: Trinta indivíduos com diagnóstico de DPOC estável (critérios GOLD \geq II) sem doença cardíaca conhecida foram submetidos à avaliação clínica, espirométrica, radiológica, eletrocardiográfica, ecocardiográfica (incluindo medidas de strain/ strain rate) e à análise dos níveis de BNP. Destes, 12 pacientes se submeteram à avaliação clínica, ecocardiográfica e à dosagem de BNP também durante a exacerbação aguda. Sete indivíduos sem doença cardíaca ou pulmonar conhecida participaram como controles.

Resultados: Foram estudados 30 pacientes com DPOC estável, idade de 68 ± 7 anos (20 homens), com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁, em % do previsto) de $44 \pm 16\%$, BNP médio de $17,5 \pm 12,9$ pg/mL e PsAP de $37,2 \pm 8,6$ mm Hg. Na estabilidade, a PsAP se correlacionou significativamente com a saturação de oxigênio ($r=-0,61/ p=0,00$), VEF₁ (% do previsto; $r=-0,57/ p=0,01$), índice de Tei ($r=0,67/ p=0,00$), a relação entre as velocidades miocárdicas diastólicas precoce e tardia (Em/Am) em segmento basal ($r=-0,49/ p=0,02$) e ao ϵ sistólico e diastólico inicial do segmento médio da parede livre de VD (respectivamente, $r=0,46/ p=0,03$ e $r=-0,42/ p=0,05$). O BNP se correlacionou fracamente com as velocidades miocárdicas de pico sistólico, Sm ($r=0,38/ p=0,04$) e diastólica inicial, Em ($r=0,38/ p=0,04$) no mesmo segmento. Somente o índice de Tei do VD se ajustou ao modelo de regressão linear multivariada: $Tei = 1,602 - 0,012 \times Sat.O_2(\%) - 0,00012 \times VEF_1(mL)$, ($p=0,05$ e $0,03$, respectivamente; $r^2=0,44$). Doze pacientes foram também estudados durante a exacerbação: houve aumento médio de $16,2 \pm 12,7$ pg/mL nos níveis de BNP ($15,9 \pm 12,3$ x $32,2 \pm 16,8$ pg/mL, $p=0,00$) e de $10,5 \pm 4,7$ mm Hg na PsAP (37 ± 7 x 47 ± 6 mm Hg, $p=0,00$), embora não tenha havido correlação entre as duas variáveis. Houve redução do SR sistólico em todos os segmentos (apical: $-1,67 \pm 0,39$ x $-1,38 \pm 0,32$; médio: $-1,75 \pm 0,34$ x $-1,47 \pm 0,22$; basal: $-1,55 \pm 0,23$ x $-1,31 \pm 0,19$ s⁻¹; $p < 0,05$) e do ϵ sistólico nos segmentos médio ($-26,18 \pm 5,45$ x $-20,84 \pm 5,01\%$; $p=0,02$) e apical ($-21,91 \pm 5,06$ x $-17,06 \pm 4,05\%$; $p=0,01$) da parede livre de VD; não houve variação significativa no índice de Tei entre pacientes estáveis e exacerbados ($0,37 \pm 0,14$ x $0,42 \pm 0,18$; $p=0,32$).

Conclusões: Durante os episódios de exacerbação aguda da DPOC ocorrem alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais caracterizadas por elevação da PsAP e dos níveis séricos de BNP e redução do ϵ e SR sistólicos, principalmente do segmento médio da parede livre do VD. As velocidades e índices de deformação miocárdicas forneceram as melhores correlações com PsAP e BNP e se apresentaram como marcadores mais robustos da disfunção do VD, na exacerbação. A função pulmonar de ventilação e de troca gasosa determinou 44% das variações no índice de Tei, durante o período de estabilidade. O índice de Tei, entretanto, não identificou a exacerbação aguda, nesta amostra.

ABSTRACT

Background: There is little information in the literature about possible cardiovascular hemodynamic alterations during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The identification of biochemical, neurohormonal or echocardiographic markers would be important for early diagnosis and even for prognosis.

Objectives: The aim of the present study was to evaluate the behavior of B-type natriuretic peptide (BNP) and conventional echocardiography, Tissue Doppler and strain/ strain rate (ϵ / SR) Imaging during COPD stable periods and acute exacerbations.

Methods: Thirty stable COPD patients, with GOLD criteria stage \geq II without any known cardiovascular disease underwent clinical, spirometric, radiological, eletrocardiographic, echocardiographic (including strain rate and strain) evaluations, along with plasma BNP measurement. Of these patients, twelve also underwent clinical, echocardiographic evaluation and BNP measurement during an acute exacerbation period. Seven patients without cardiac or pulmonary disease participated as controls.

Results: Thirty stable COPD patients - 68 ± 7 years old (20 men), with forced expiratory volume in one second (FEV₁, percent of predicted) of $44 \pm 16\%$, average BNP level of 17.5 ± 12.9 pg/mL and PsAP of 37.2 ± 8.6 mm Hg - were studied. During stable periods, PsAP significantly correlated with oxygen saturation ($r = -0.61/ p = 0.00$), FEV₁ % predicted ($r = -0.57/ p = 0.01$), Tei index ($r = 0.67/ p = 0.00$), the relation between early and late diastolic velocities (Em/Am) in basal segment ($r = -0.49/ p = 0.02$), systolic and early diastolic ϵ in medium segment ($r = 0.46/ p = 0.03$ and $r = -0.42/ p = 0.05$, respectively). BNP levels were loosely correlated with peak systolic velocities (Sm) ($r = 0.38/ p = 0.04$) and Em ($r = 0.38/ p = 0.04$) in the same segment. Only the Tei index was adjusted to the multivariate linear regression model: $Tei = 1.602 - 0.012 \times \text{Sat.O}_2 (\%) - 0.00012 \times \text{FEV}_1 (\text{mL})$, ($p = 0.05$ e 0.03 , respectively; $r^2 = 0.44$). Twelve patients were also studied during exacerbation. BNP levels (32.2 ± 16.8 x 15.9 ± 12.3 pg/mL, $p = 0.00$) and PASP (47 ± 6 x 37 ± 7 mm Hg, $p = 0.00$) were significantly higher and SatO₂ (88 ± 7 x 91 ± 5 %, $p = 0.01$) was significantly lower in exacerbated than in stable COPD patients, although there was no correlation between BNP and PsAP. There was a systolic SR reduction in all RV free wall segments (apical: -1.67 ± 0.39 x -1.38 ± 0.32 ; medium: -1.75 ± 0.34 x -1.47 ± 0.22 ; basal: -1.55 ± 0.23 x -1.31 ± 0.19 s⁻¹; $p < 0.05$) and a systolic strain reduction in medium (-26.18 ± 5.45 x $-20.84 \pm 5.01\%$; $p = 0.02$) and apical (-21.91 ± 5.06 x $-17.06 \pm 4.05\%$; $p < 0.02$) segments; there was no significant variation in the Tei index between stable and exacerbated patients.

Conclusions: During COPD acute exacerbations episodes, hemodynamic and neurohormonal alterations occur, characterized by elevations of PsAP and BNP serum levels. The best correlations with PsAP and BNP were between the systolic ϵ , SR and peak velocity Sm, mainly on the medium RV free wall segment. These indexes were the most robust markers of RV dysfunction, during exacerbation. During stable periods, ventilation and gas exchange lung function determined 44% of the Tei index variation. The Tei index, however, did not identify the acute exacerbation.

INTRODUÇÃO

Se quer seguir-me, narro-lhe; não uma aventura, mas experiência, a que me induziram, alternadamente, séries de raciocínios e intuições. Tomou-me tempo, desânimos, esforços.

Guimarães Rosa¹¹⁷

1. INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

1.1.1. CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), inicialmente definida em bases clínicas (bronquite crônica) e/ ou anatomopatológicas (enfisema), evoluiu ao longo do tempo para uma definição funcional: hoje, é amplamente aceito que se trata de uma obstrução ao fluxo aéreo não totalmente reversível. Enfatizou-se que esta obstrução, embora habitualmente progressiva, é passível de prevenção e tratamento. Além disso, ampliou-se o olhar sobre a doença, que passou a ser vista como um processo inflamatório sistêmico, embora afete primariamente os pulmões^{1,2}.

A obstrução ao fluxo aéreo é definida por meio da espirometria (valores obtidos após o uso de broncodilatador) como a relação entre VEF₁ (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo) e CVF (Capacidade Vital Forçada) - Índice de Tiffeneau - abaixo de 0,70, podendo ser incluída a redução do VEF₁ abaixo de 80% do previsto como critério diagnóstico^{1, 3}. A ausência de reversibilidade completa significa que a obstrução persiste mesmo após a inalação de um broncodilatador de curta ação. A definição da magnitude da resposta ao broncodilatador é arbitrária, variável entre diversos consensos e estudos e não prediz a resposta ao medicamento usado em longo prazo. Na DPOC, esta resposta sofre flutuações espontâneas ao longo do tempo, podendo não ser reprodutível. Aumentos acima de 400 mL no VEF₁ pós-broncodilatador são considerados substanciais na DPOC^{3,4}.

A DPOC se caracteriza por uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas e gases nocivos inalados (tipicamente a fumaça do cigarro), que explica os sintomas, as alterações funcionais e as complicações da doença. Esta inflamação envolve principalmente linfócitos T CD8⁺ e neutrófilos e se associa ao desequilíbrio local entre proteases e antiproteases e ao estresse oxidativo imposto ⁵. São acometidos brônquios (bronquite crônica: hipersecreção mucosa), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva: remodelamento), parênquima (destruição: enfisema) e vasculatura pulmonar (espessamento parietal) em graus e combinações variáveis, culminando em obstrução ao fluxo aéreo, alterações da troca gasosa (hipoxemia com ou sem hipercapnia) e hipertensão pulmonar/ *cor pulmonale* ^{2,6}. É possível que a inflamação local extrapole os limites do pulmão e atinja a circulação sistêmica, disseminando o processo, ou que as duas ocorrências sejam simultâneas, mas não se pode excluir por completo a possibilidade de a inflamação sistêmica ser a responsável pelo dano pulmonar na DPOC⁷. Embora haja ainda muito que entender sobre o papel exato da inflamação sistêmica na DPOC, parece que ela é fundamental no desenvolvimento das alterações extrapulmonares da doença ⁷. Níveis aumentados de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, fator de necrose tumoral- α , fibrinogênio, leucócitos circulantes e outros) foram bem documentados em estudos transversais de portadores de DPOC quando comparados a controles saudáveis, embora ainda não se possa afirmar em definitivo que esses níveis sejam um fator de risco para o declínio acelerado da função pulmonar nessa população ^{7,8}.

Pacientes com DPOC têm risco aumentado de apresentar manifestações extrapulmonares à medida que a doença progride, incluindo caquexia, disfunção muscular, alterações cardiovasculares e osteoesqueléticas ^{7,9}. A perda de peso,

principalmente de massa muscular magra, prediz mortalidade na DPOC e parece estar associada mais à inflamação sistêmica que à redução da ingestão, ao aumento do consumo energético pela disfunção respiratória e/ ou ao uso de β -agonistas⁹. Reduções na densidade óssea se associam à perda de massa muscular nestes pacientes, principalmente os mais graves, mas altas prevalências de osteoporose clinicamente inaparente acontecem mesmo na doença mais leve¹⁰.

Estudos envolvendo famílias ou gêmeos com maior prevalência de DPOC sugerem que múltiplos genes podem estar envolvidos na suscetibilidade à doença: aqueles ligados à predisposição ao tabagismo, à modulação do metabolismo de substâncias tóxicas na fumaça de cigarro, à produção de proteases e antiproteases (classicamente, é bastante estudada a deficiência de α 1-antitripsina), ao *clearance* mucociliar e à produção e metabolismo de toda a cascata inflamatória¹¹.

Aos conceitos estabelecidos sobre a gênese e a progressão da DPOC, Andréas *et al.* propõem que a ativação neuro-hormonal seja um complemento fisiopatológico significativo e contribua não só para a redução da função respiratória, mas também para a intolerância ao esforço, a baixa qualidade de vida e para a mortalidade aumentada por todas as causas (particularmente a morbimortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares)⁹.

A perspectiva é de que a prevalência mundial de DPOC aumente nas próximas décadas, conseqüente ao melhor controle das doenças infecciosas, à crescente proporção de pacientes vivendo acima dos 60 anos e à repercussão do tabagismo, também crescente, em especial nos países em desenvolvimento. Prevê-se que ela venha a ser a terceira ou quarta causa de morbimortalidade no mundo, em torno de 2020¹².

Na América Latina, o estudo PLATINO (*Latin American project for the investigation of obstructive lung disease*) obteve prevalências de DPOC (definida como a relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador menor que 0,70 e ajustada para os principais fatores de risco), em cinco centros urbanos: São Paulo, Santiago do Chile, Cidade do México, Montevideu e Caracas; foram respectivamente de 14,9%, 14,5%, 11,9%, 19,4% e 13,0%¹³. Além disso, evidenciou que 88,7% dos portadores de DPOC identificados no estudo não tinham diagnóstico prévio e, dos que relataram ter a doença, 63,7% tinham espirometria normal¹⁴. No Brasil, a DPOC foi a quinta maior causa de internação hospitalar no sistema público de saúde (cerca de 200.000 internações), com gasto aproximado de 72 milhões de reais no ano de 2003; e vem ocupando entre a quarta e a sétima posição entre as principais causas de morte, sendo que a taxa de mortalidade cresceu 340% entre 1980 e 1990¹⁵.

A afirmativa de que somente cerca de 15 % dos fumantes desenvolveriam DPOC parece subestimar os valores reais; o risco de desenvolver a doença ao longo da vida de um fumante giraria em torno de 35 a 50%¹⁶⁻¹⁸. Além disso, ela se iniciaria mais cedo, como sugere a taxa de incidência de 2,8 casos/ 1000/ ano encontrada por de Marco *et al.* (2007) em adultos de 20 a 44 anos, acompanhados por um tempo médio de 8,9 anos, numa coorte de mais de 5000 indivíduos¹⁹.

A DPOC constitui uma doença de alta prevalência e significativa morbimortalidade, com tendências epidêmicas, cuja incidência vem sendo subestimada, cujo diagnóstico tem sido inacurado, cujo tratamento ainda é amplamente insatisfatório e que vinha sendo negligenciada até recentemente por clínicos, pesquisadores, provedores de saúde e pela indústria farmacêutica, provavelmente por envolver processos de doença tidos como irreversíveis e por ser considerada doença autoprovocada (tabagismo). Uma visão

menos nihilista poderia trazer avanços na compreensão de seus mecanismos básicos e levar ao desenvolvimento de tratamentos mais efetivos no futuro ¹².

1.1.2. EXACERBAÇÃO AGUDA DA DPOC

Ainda é controversa a questão de como definir e graduar uma exacerbação aguda, considerando a heterogeneidade dos sintomas que o portador de DPOC pode apresentar nesta situação. Anthonisen *et al.* (1987) definiram os principais sintomas da exacerbação (dispnéia, aumento do volume do escarro e purulência) e a classificaram em três tipos: tipo 1 (os três sintomas presentes), tipo 2 (dois sintomas presentes) e tipo 3 (um sintoma presente, associado a, pelo menos, uma das seguintes situações: infecção de vias aéreas superiores nos cinco dias anteriores, febre sem outra causa, aumento de sibilos ou tosse ou aumento de 20% na frequência cardíaca ou respiratória em relação ao basal do paciente) ²⁰. Esta descrição permaneceu como referência mais comum e base para definições e critérios desenvolvidos subsequentemente. Vários autores conceituaram a exacerbação como piora dos sintomas exigindo tratamento com antibióticos e/ ou corticosteróides (ou seja, exigindo avaliação médica) ^{21 - 23}. A última atualização do National Heart, Lung and Blood Institute/ World Health Organization (NHLBI/ WHO) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2006) definiu exacerbação como a piora aguda e sustentada dos sintomas, a partir do estado habitual, estável do paciente, que vai além da variação diária, podendo exigir modificação da terapêutica ². Hurst e Wedzicha (2007) sugeriram em editorial que fossem excluídas da definição certas condições que, embora acarretassem piora dos sintomas, não seriam exatamente causas de exacerbação, mas doenças específicas, como pneumonia, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, insuficiência cardíaca, dentre outras ²⁴.

As exacerbações são eventos de suma importância na história natural da DPOC, resultando em efeitos deletérios prolongados sobre o paciente, piora da qualidade de vida, aceleração da progressão da doença, aumento da mortalidade (se associada à insuficiência ventilatória) e imposição de gastos crescentes com a saúde. A frequência e a gravidade das exacerbações, acentuadas à medida que a DPOC progride, são os fatores mais importantes na determinação do prognóstico, principalmente quando envolvem internação hospitalar^{25, 26}. Niewoehner *et al.* (2007), em estudo prospectivo multicêntrico, identificaram a idade avançada e baixos valores de função pulmonar como principais fatores independentes de risco para exacerbação e internação por exacerbação. Em vários outros estudos, foram também importantes: a procura de atendimento médico no ano anterior (uso de antibióticos e/ ou corticosteróides sistêmicos, visitas não programadas ou idas a pronto atendimento, hospitalizações), alterações gasométricas, hipertensão pulmonar, baixo índice de massa corpórea (IMC), qualidade de vida reduzida, tabagismo ativo, falta de vacinação contra influenza e poluição ambiental, dentre outros²⁷⁻²⁹.

Bactérias e/ ou vírus foram responsáveis por 78% das exacerbações no estudo de Papi *et al.* (2006), mas reduções da temperatura e poluição ambiental (acúmulo de dióxido de enxofre, dióxido de nitrogênio e outras partículas) também foram implicadas. Há aumento de neutrófilos no escarro e em biópsias de mucosa brônquica; assim como de eosinófilos - estes, em exacerbações mais leves e nas infecções virais^{25, 30}. Durante a exacerbação, os agentes etiológicos parecem amplificar a reação inflamatória pré-existente, traduzida por aumentos significativos de mediadores da inflamação e do estresse oxidativo no plasma (Proteína C-reativa, PCR, é a mais útil na confirmação diagnóstica), na urina, no lavado broncoalveolar (BAL), no escarro induzido e no

condensado do ar exalado, que retornam aos valores basais quando há recuperação ou permanecem alterados quando não há. Modificações em várias destas substâncias se associam às alterações clínicas e funcionais presentes nas exacerbações e vêm sendo estudadas como marcadores biológicos de diagnóstico, gravidade e prognóstico da doença e como indicadores da terapêutica^{25, 30-35}. Várias *co-morbidades* coexistem nos portadores de DPOC, em especial as cardiovasculares, cujas interações no desenvolvimento e perpetuação da exacerbação ainda não são bem conhecidas²⁵.

As exacerbações, então, vêm se tornando um desfecho primordial a ser mais bem definido, tratado e prevenido, no intuito de trazer algum impacto na proposta de redução do ônus crescente imposto pela DPOC²⁵.

1.1.3. HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP), complicação cardiovascular mais freqüente e importante da DPOC, é sinal prognóstico negativo e se associa ao surgimento de *cor pulmonale* (hipertrofia e/ ou dilatação do ventrículo direito, secundárias a alterações estruturais ou funcionais do pulmão, exceto aquelas primárias do coração esquerdo)³⁶.

É definida como pressão média na artéria pulmonar (PmAP) acima de 20 mm Hg, em repouso e com débito cardíaco e pressão encunhada em capilar pulmonar normais. Ao exame ecocardiográfico, considera-se alterada a medida da pressão sistólica na artéria pulmonar (PsAP) superior a 35 mm Hg³⁷.

A incidência estimada de HAP grave e clinicamente significativa (com *cor pulmonale*) em portadores de DPOC seria em torno de 1- 3/ 10 000 e a prevalência, 2- 6/ 1 000, considerada a população dos Estados Unidos³⁸. É geralmente leve (PmAP de 20 a

35 mm Hg), tem início precoce na história natural da DPOC e, tipicamente, evolui de modo lento e silencioso (0,4 a 0,6 mm Hg/ano, em média)^{2, 36, 39}. No entanto, pode aumentar súbita e acentuadamente durante o exercício e o sono (REM, principalmente) e nos episódios de exacerbação aguda³⁹. Mesmo em pacientes com obstrução ventilatória leve a moderada pode haver aumentos de pressão durante o exercício. Kessler *et al.* (2001) acompanharam portadores de DPOC com hipoxemia leve a moderada e sem HAP inicial por seis anos em média e observaram que 25% deles desenvolveram HAP nesse período³⁹. Vem sendo identificado em estudos recentes, um pequeno subgrupo de pacientes com HAP grave (PmAP > 35-40 mm Hg ou PsAP > 50 a 55 mm Hg) que cursa com obstrução ao fluxo aéreo menos acentuada, hipoxemia desproporcionalmente mais grave e hipocapnia, nos quais parece predominar o remodelamento da doença vascular, eventualmente passível de tratamento medicamentoso, como nos portadores de HAP primária⁴⁰⁻⁴³.

Estudos patológicos demonstram o acometimento de todas as camadas das artérias musculares e arteríolas, ainda quando a função e a pressão arterial pulmonar são normais. Predomina o espessamento da camada íntima (fibroelastose); segue-se a hipertrofia da musculatura longitudinal que pode se estender até os pequenos vasos; linfócitos T CD8⁺ e macrófagos dominam o quadro inflamatório local. Nos casos de DPOC mais avançada, o remodelamento vascular progressivo culmina em redução do lúmen arteriolar e obstrução das arteríolas menores, associadas ou não a fenômenos tromboembólicos locais⁵. A fumaça de cigarro por si só lesa o endotélio vascular pulmonar e induz à angiogênese e ao remodelamento. Mecanismos diretos de lesão envolvem disfunção endotelial, caracterizada por desequilíbrio entre vasoconstritores - dilatadores produzidos pelo endotélio, com menor expressão local do óxido nítrico e

maior, da endotelina-1; outros mediadores derivados do endotélio também podem estar envolvidos. Ao processo inflamatório crônico, se associam hipóxia, infecção crônica e/ou repetida e compressão vascular pela hiperinsuflação e destruição parenquimatosa pelo enfisema^{38, 44, 45}. Sugere-se que o processo inflamatório sistêmico, persistente e de baixa intensidade, esteja também envolvido na patogênese da HAP associada à DPOC, mas ainda não se sabe qual seria exatamente o seu papel⁴⁶.

O prognóstico da HAP na DPOC é ruim (menor sobrevida, pior evolução clínica e maiores gastos de recursos para a saúde). As taxas de sobrevida em cinco anos são tanto menores quanto maiores os níveis pressóricos. Scharf (2002) avaliou pacientes com DPOC grave, em oxigenoterapia e encontrou sobrevida em cinco anos de 36,3% nos portadores de PmAP maior que 25 mm Hg, enquanto naqueles com PmAP menor que 25 mm Hg, a sobrevida foi de 62,2%⁴⁰. Chauat *et al.* (2005) relataram sobrevida inferior a 20% em cinco anos nos portadores de PmAP igual ou maior que 40 mm Hg⁴².

Estes dados sugerem fortemente a necessidade de um novo olhar para as implicações e possibilidades potenciais de tratamento da hipertensão pulmonar na DPOC⁴⁵.

1.1.4. RADIOLOGIA DE TÓRAX

Radiografias de tórax podem ser úteis na triagem de portadores de DPOC para a presença de hipertensão arterial pulmonar, com razoável acurácia. Chetty *et al.* (1982) obtiveram várias medidas a partir de radiografias de tórax em incidência posteroanterior e em inspiração máxima de 34 portadores de DPOC moderada a grave. Foram medidos: o diâmetro transverso do tórax (DT; somaram-se as distâncias máximas da linha média até a borda interna das costelas), o diâmetro cardíaco (DC; soma das distâncias máximas da linha média até as bordas cardíacas, bilateralmente) a largura hilar (LH; somaram-se

as distâncias da linha média até a primeira divisão arterial para lobos superiores, bilateralmente) e o diâmetro do ramo descendente da artéria pulmonar direita (DAP; mediu-se o diâmetro transversal, no ponto mais largo, entre a bifurcação para a artéria do lobo médio e a bifurcação para a artéria basilar média). Calcularam-se os índices hilotorácico ($IHT = LH/DT$) e cardiorácico ($ICT = DC/DT$). Correlações significativas foram estabelecidas entre a pressão média da artéria pulmonar (PmAP) obtida por cateterização de câmaras direitas e o índice hilotorácico (IHT; $r = 0,74$, $p < 0,01$), a largura hilar (LH; $r = 0,62$, $p < 0,01$), o diâmetro transverso do ramo descendente da artéria pulmonar direita (DAP; $r = 0,60$, $p < 0,01$) e o índice cardiorácico (ICT; $r = 0,57$, $p < 0,01$). O $IHT > 35$, $DAP > 20$ mm, a $LH > 11$, o $ICT > 43$ mm mostraram sensibilidades de 95%, 95%, 95%, 55% e especificidades de 100%, 86%, 90% e 92%, respectivamente, na identificação de portadores de $PmAP > 20$ mm Hg⁴⁷.

Além disso, a radiografia de tórax pode mostrar aumento do VD, sinais de hiperinsuflação e/ ou de acometimento brônquico e de doenças coexistentes. Não parece haver correlação entre a extensão das alterações radiológicas e o grau de hipertensão pulmonar⁴⁸.

1.1.5. ELETROCARDIOGRAFIA

O eletrocardiograma (ECG) é um teste não invasivo utilizado na abordagem inicial de pacientes com suspeita de HAP, principalmente no intuito de avaliar todo um espectro de alterações cardiológicas associadas ou não, considerando ser ele instrumento de sensibilidade e especificidade insatisfatórias como método de triagem da doença. No entanto, fornece importantes informações prognósticas, no paciente com diagnóstico firmado. Ondas p de amplitude igual ou superior a 0,25 mV na derivação DII se associam a risco 2,8 vezes maior de morte em seis anos de seguimento, assim como

cada mm adicional nesta amplitude em DIII corresponde a aumento de 4,5 vezes no risco de morte ⁴⁸.

Incalzi *et al.* (1997, 1999) estudaram as relações entre sinais eletrocardiográficos de *cor pulmonale* crônico e mortalidade, em 363 pacientes portadores de DPOC, seguidos por até 13 anos. O eixo de p maior ou igual a 90° traduziu sobrecarga atrial direita (SAD) e esteve associado à hiperinsuflação; a presença de ondas S em DI, DII e DIII (S₁S₂S₃) foi padrão pouco comum e não muito específico para DPOC; a presença de onda S em DI e onda Q em DIII (S₁Q₃), padrão habitualmente associado a *cor pulmonale* agudo, foi identificado ocasionalmente no *cor pulmonale* crônico; o bloqueio de ramo direito (BRD) ocorreu na DPOC e em populações idosas saudáveis; a baixa voltagem do complexo QRS (qrs) foi achado freqüente na DPOC e, não, em outras doenças; todos os vários sinais de hipertrofia de VD foram encontrados. A presença de qualquer destes sinais eletrocardiográficos de *cor pulmonale*, especialmente SAD e S₁S₂S₃, piorou significativamente o prognóstico da DPOC ^{49, 50}.

1.1.6. ECOCARDIOGRAFIA

Diferentemente do ventrículo esquerdo (VE), o VD tem forma de crescente em cortes transversais, contrapondo sua parede livre, côncava, ao septo interventricular, convexo. Longitudinalmente, tem forma aproximadamente piramidal com base triangular. Esta morfologia, combinada à menor espessura de sua parede livre, faz do VD uma cavidade mais complacente, mais propensa à dilatação e menos tolerante a aumentos agudos de pressão ⁵¹. A cavidade ventricular direita apresenta trabeculações maiores da sua musculatura, diferenciando-se do VE, assim como maior espessura das paredes no segmento basal em relação ao apical. Observa-se ainda uma banda tendinosa/ muscular que se situa entre o anel fibroso atrioventricular e se conecta à superfície posterior do

conus arteriosus da aorta, chamada banda moderadora. O septo interventricular compartilhado promove a interdependência entre os ventrículos. Essa geometria complexa e de difícil representação matemática, é um obstáculo importante à abordagem anátomo-funcional do VD por meio de métodos de imagem. A cateterização cardíaca direita fornece inúmeras informações sobre a função global e regional do VD; no entanto, por ser invasiva, não se qualifica para uso rotineiro ⁵².

A ecocardiografia transtorácica, pela sua disponibilidade, baixo custo e ausência de radiação ionizante, é o método mais adequado à exploração não invasiva da função ventricular direita. Permite a análise em tempo real da forma e dimensão do VD, da convexidade do septo e da regurgitação tricúspide. Nas disfunções de VD com sobrecarga de pressão, a ecocardiografia bidimensional pode mostrar achatamento do septo interventricular (SIV), com aumento da sua espessura e conseqüentemente da relação septo interventricular/ parede posterior do VE (SIV/ PpVE). A ecocardiografia bidimensional também é importante na exclusão de doenças cardíacas concomitantes que possam aumentar a PAP (valvopatias, cardiopatias congênitas ou doenças miocárdicas primárias) e na monitorização terapêutica ⁵³.

A aplicação da tecnologia Doppler com todas as suas modalidades (pulsátil, contínuo e em cores) permite a medida da velocidade sanguínea dentro das câmaras direitas e o cálculo do gradiente entre elas. A medida do pico da velocidade do jato regurgitante tricúspide provê uma estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP), em repouso ou no exercício, que é amplamente utilizada e demonstra boa correlação com a medida direta da PmAP, em centros de maior experiência ^{51, 54}. Na ausência de estenose pulmonar, a velocidade de pico do jato regurgitante tricúspide, aplicada à equação simplificada de Bernoulli e acrescida da pressão atrial direita, nos permite estimar a

pressão sistólica do ventrículo direito de forma comparável a métodos invasivos ($r = 0,93$ a $0,97$). A pressão atrial direita pode ser estimada através da variação do diâmetro da veia cava inferior próxima ao átrio direito na visão subcostal, durante respiração normal e inspiração profunda. Se o diâmetro for inferior a 2,0 cm, a variação inspiratória do diâmetro indica colapso superior a 50% e a pressão do átrio direito provavelmente é inferior a 10 mm Hg. Se o colapso da veia cava inferior for inferior a 50% durante a inspiração profunda a pressão do átrio direito é superior a 10 mm ^{55,56}. No entanto, nem todos os pacientes têm jato regurgitante mensurável e a acurácia diagnóstica dos métodos ecocardiográficos parece ser menor na HAP associada a doenças pulmonares obstrutivas que em outras causas, provavelmente pela dificuldade técnica imposta pela hiperinsuflação pulmonar, dificultando a penetração dos feixes ultra-sônicos. Por outro lado, avanços tecnológicos, como a segunda harmônica nativa, têm permitido visibilização bem mais adequada das paredes e das cúspides em número maior de casos ^{53, 57}.

O índice de performance miocárdica (índice de Tei) foi descrito inicialmente como método de avaliação da função miocárdica global do ventrículo esquerdo, utilizando a soma dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos dividida pelo tempo de ejeção. Posteriormente, Tei (1996) descreveu a mesma técnica, agora para diagnosticar a disfunção combinada sistó-diastólica do ventrículo direito em portadores de HAP primária, mostrando que os tempos isovolumétricos de contração e relaxamento do ventrículo direito estavam significativamente prolongados. Neste grupo, o índice de Tei se revelou eficiente na discriminação entre portadores de HAP e normotensos ⁵⁸. Outros estudos confirmaram a utilidade do índice na HAP, em diversas outras doenças ⁵⁹.

O Doppler tecidual é uma modalidade ecocardiográfica relativamente recente, utilizada para medir e quantificar as velocidades dentro do miocárdio, sendo útil na avaliação da função miocárdica global e regional. Há três formas diferentes de apresentação: bidimensional em cores e modo-M em cores e pulsátil, com características peculiares. A técnica apresenta limitações como a obtenção de dados apenas regionais, dependência do ângulo incidente do ultra-som e influência da movimentação de tecidos adjacentes⁶⁰.

Os índices de deformação miocárdica (*strain/ strain rate*) são técnicas que se propõem a superar alguns dos problemas do Doppler tecidual e indicam uma evolução tecnológica dos gradientes espaciais das velocidades dos tecidos. O *strain* (ϵ) é definido como a quantidade de deformação de um objeto em relação à sua forma original e o *strain rate* (SR) é a taxa na qual essa deformação ocorre (figura 1). Podem ser medidos de qualquer segmento miocárdico no qual a deformação seja paralela à imagem do setor ecocardiográfico e vêm se mostrando muito promissores na avaliação da função sistólica, da contratilidade regional e da viabilidade miocárdica. O SR e ϵ sistólicos de pico representam a taxa máxima de deformação na sístole⁶⁰.

O estudo de Vitarelli *et al.* (2006) selecionou 39 pacientes com DPOC estável (17 dos quais com PsAP > 35 mm Hg) e 22 indivíduos saudáveis, comparando o Doppler tecidual e ϵ / SR com índices ecocardiográficos convencionais de avaliação da função ventricular. Os valores de ϵ / SR estavam reduzidos em todos os segmentos da parede livre do VD avaliados, nos portadores de hipertensão pulmonar, em relação aos controles e àqueles sem hipertensão pulmonar. Houve correlação significativa entre o SR sistólico no segmento basal da parede livre do VD e função ventilatória (avaliada pela relação VEF₁/ CV), função de troca gasosa (avaliada pelo teste de difusão do

monóxido de carbono) e fração de ejeção do VD (obtida por angiografia radioisotópica)^{61, 62}.

A técnica do Doppler tecidual e dos índices de deformação miocárdica, então, se relacionam à função e à hemodinâmica das câmaras direitas, podendo ser muito úteis no diagnóstico precoce da disfunção do VD e espera-se que ofereçam algum impacto na abordagem não invasiva da HAP de todas as etiologias. Espera-se também que as novas modalidades ecocardiográficas (tridimensional, intracardiaca, com contraste, de esforço) possam também contribuir nesse sentido⁵³.

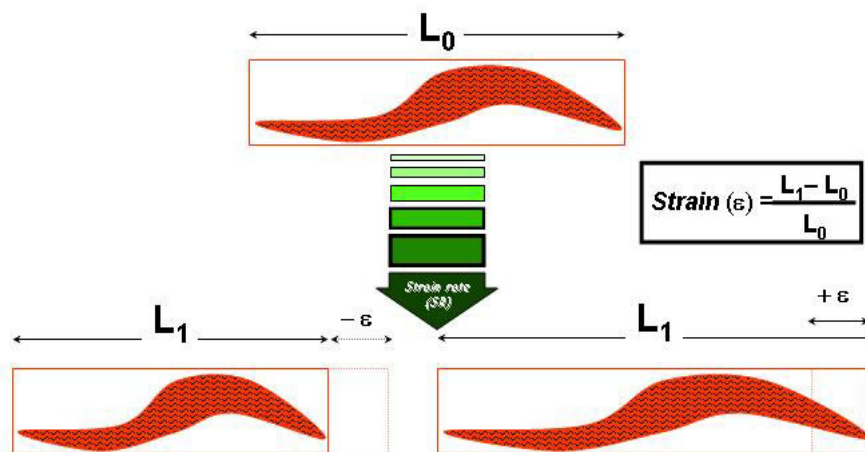


FIGURA 1: Ilustração esquemática do conceito de *strain* (ϵ)/ *strain rate* (SR).

O encurtamento da fibra (redução do comprimento) resulta em strain negativo e o alongamento, em positivo. A taxa na qual esta variação de comprimento ocorre é chamada de strain rate (SR). L_0 = comprimento inicial da fibra e L_1 = comprimento final. Adaptado de Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 1334-1342⁶¹.

1.2. BNP

1.2.1. ESTRUTURA E FUNÇÃO

Os peptídeos natriuréticos, ANP (peptídeo natriurético atrial), BNP (peptídeo natriurético do tipo B) e CNP (peptídeo natriurético do tipo C) são uma família de neuro-hormônios que compartilham de uma estrutura anular contendo 17 aminoácidos (Figura 2). São sintetizados como precursores de alto peso molecular que são quebrados em duas partes: um segmento inativo contendo um nitrogênio terminal e um hormônio ativo de baixo peso. A ação biológica desses hormônios é mediada por receptores de peptídeos natriuréticos, NPR-A, NPR-B e NPR-C; os dois primeiros atuam através do estímulo da guanilciclase, promovendo a síntese e o acúmulo intracelular de 3',5'-GMP cíclico e o terceiro atua provavelmente no *clearance* dos peptídeos natriuréticos da circulação^{63,64}.

O BNP (antes, peptídeo natriurético cerebral) tem 32 aminoácidos e foi isolado pela primeira vez a partir do cérebro de porco. Nos seres humanos, o BNP é produzido basicamente pelos ventrículos, a partir de um pré-propeptídeo de 134 aminoácidos que é clivado em um precursor, o pró-BNP. Este é armazenado em grânulos secretores dos miócitos até ser quebrado nas porções ativa (BNP) e inativa (NT pró-BNP), através da enzima corina e sob o estímulo de sobrecargas de pressão e/ ou volume e de isquemia (vide Figura 5). A meia-vida do BNP é de 18 minutos e do NT pró-BNP, de 90 a 120 minutos. O *clearance* do BNP ocorre através de filtração glomerular, ação de receptores dos peptídeos natriuréticos e da endopeptidase neutra⁶⁴.

Em indivíduos saudáveis, o BNP é mais elevado em mulheres que em homens e aumenta com a idade^{65,66}. No diagnóstico e prognóstico das disfunções ventriculares, o BNP

parece ser mais específico, mais simples e mais barato que o ANP⁶³, enquanto BNP e NT pró-BNP têm excelente correlação (coeficiente tipicamente maior ou igual a 0,9) e acurácia semelhante no diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes dispnéicos, mas, nestes pacientes, o NT pró-BNP tem níveis seis a 10 vezes maior que o BNP, provavelmente secundária à sua maior meia-vida.^{64, 66} Existem diferentes dispositivos para medida do BNP e do NT pró-BNP; nos Estados Unidos, AxSYM, Access II, ADVIA Centaur, Elecsys e Triage BNP, este último validado para medidas à beira do leito. Embora haja alta correlação entre eles, há também diferenças na sensibilidade, especificidade e valores preditivos, o que pode dificultar a interpretação dos resultados, principalmente nos limites inferiores⁶⁶.

Aumentos da pressão e da distensão dos ventrículos (sobrecargas de pressão e/ ou volume) estimulam a produção e a secreção de BNP, que desempenha importante papel na homeostase hídrica do organismo, no tônus e no remodelamento vascular. Na insuficiência cardíaca, age na contra-regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, noradrenalina e endotelina-1 (por redução da síntese de alguns desses hormônios) e na redução da proliferação muscular nos vasos, aumentando a diurese e a natriurese (por ação tubular direta, além dos efeitos hemodinâmicos) e diminuindo a fibrose miocárdica⁶⁵ (Figura 3).

1.2.2. BNP NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Há fortes evidências demonstrando o valor diagnóstico do BNP e sua maior utilidade tem sido como marcador de insuficiência cardíaca/ disfunção ventricular em pacientes com dispnéia aguda em salas de emergência, principalmente quando a probabilidade pré-teste é moderada ou duvidosa^{65, 66}. Os níveis de BNP se correlacionam bem com a pressão capilar pulmonar encunhada, a pressão diastólica final e a fração de ejeção em

portadores de disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, aumentando de acordo com a gravidade da doença (avaliada pela classificação da *New York Heart Association*). Os estudos *Breathing Not Properly* (BNP) *Multinational Study* e *PRoBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department* (PRIDE) definiram pontos de corte para as dosagens do BNP e NT pró-BNP na avaliação do paciente agudamente dispnéico, de 100 pg/mL e 300 pg/mL, respectivamente, com acurácia de 83% para ambos^{65,66}. No cuidado primário, a maior utilidade da dosagem de BNP foi na exclusão do diagnóstico de insuficiência cardíaca, mas também foi capaz de acrescentar valor preditivo aos métodos convencionais de diagnóstico^{65,68}. Sugeriu-se que ambos os marcadores poderiam ser úteis na triagem de massa para doenças cardíacas (fibrilação ou *flutter* atrial, doenças valvares e outras)^{69,70}. No entanto, a sensibilidade, especificidade, valores preditivos e acurácia sofrem variações de acordo com a situação em que o exame é realizado, a população estudada e os limiares escolhidos, existindo uma “zona cinzenta”, onde pode haver superposição de diagnósticos^{69,70}.

Aumentos na concentração plasmática de BNP e NT pró-BNP têm consistentemente se associado a maiores riscos de mortalidade e de eventos clínicos na insuficiência cardíaca estável e na aguda, na doença arterial coronariana estável e síndromes agudas, e até na população geral, aumentando a informação para estratificação de risco obtida por métodos clínicos, bioquímicos, ecocardiográficos e invasivos^{65, 66, 71-74}.

A dosagem de NT pró-BNP se mostrou útil na monitorização do tratamento da insuficiência cardíaca⁷⁵, seu uso tendo aumentado a sobrevida livre de eventos, no estudo de Troughton *et al.* (2000), mas ainda não há critérios estabelecidos para o uso destas dosagens como guias terapêuticos^{75, 76}.

1.2.3. BNP NAS DOENÇAS PULMONARES

Os peptídeos natriuréticos têm sido bem menos estudados nas doenças que afetam o lado direito do coração. No entanto, parece definido que seus níveis discriminam acuradamente a disfunção ventricular esquerda, seja ela sistólica ou diastólica, das doenças pulmonares parenquimatosas puras, particularmente no diagnóstico diferencial da dispnéia em atendimentos de urgência⁷⁷⁻⁷⁹. Estas pneumopatias também podem ser diferenciadas daquelas que cursam com hipertensão pulmonar e/ ou *cor pulmonale*, utilizando os níveis de ANP/ BNP, embora as diferenças sejam menores e outros exames (ecocardiografia, por exemplo) possam ser necessários na definição diagnóstica⁸⁰⁻⁸³.

Na HAP primária, os níveis de ANP/ BNP se correlacionam com a PmAP, com as pressões em átrio e ventrículo direitos e com a gravidade da disfunção ventricular⁸⁴. O BNP mostrou ser um marcador excelente de hipertensão pulmonar também na fibrose pulmonar⁸⁵. Níveis elevados de BNP à avaliação inicial destes pacientes,

principalmente se seguidos de elevação posterior, durante o acompanhamento, se associaram a maiores taxas de mortalidade ⁸⁶. Os peptídeos natriuréticos têm se mostrado úteis também como marcadores prognósticos e como guias da eficácia terapêutica, na hipertensão pulmonar de várias etiologias ^{87, 88}.

No tromboembolismo pulmonar agudo, níveis aumentados de BNP podem ser encontrados, especialmente quando há sinais de disfunção ventricular direita, identificando o paciente de pior prognóstico. No tromboembolismo pulmonar crônico, é marcador de hipertensão pulmonar ^{89, 90}.

Num estudo envolvendo 32 portadores de fibrose cística sem comprometimento cardíaco, não houve diferença entre os níveis de NT pró-BNP deste grupo e dos controles normais, sugerindo que níveis aumentados do peptídeo seriam compatíveis com HAP ou insuficiência cardíaca ⁹¹.

Num grupo heterogêneo de portadores de doenças pulmonares crônicas (predominando fibrose pulmonar idiopática e DPOC), Leuchte *et al.* (2006) encontraram valores de BNP de 297 ± 54 pg/mL em 47 pacientes com PmAP maior que 35 mm de Hg em comparação aos outros 129, com 26 ± 4 pg/mL. Níveis aumentados de BNP foram preditores de mortalidade neste grupo com a mesma acurácia que a PmAP acima de 35 mm de Hg, achados compatíveis com os de Ishii *et al.* (2000) ^{82, 92}.

Mueller *et al.* (2006), em subanálise do estudo BASEL (B-type natriuretic peptide for Acute Shortness of Breathe Evaluation), demonstraram que dosar o BNP nos atendimentos de emergência do paciente dispnéico melhorou o tempo até o diagnóstico e o início do tratamento, reduzindo custos, nos pacientes com doença pulmonar crônica. Atente-se para o fato de que 39% dos pneumopatas crônicos deste estudo tiveram

diagnóstico final de insuficiência cardíaca ⁹³. Também entre pacientes estáveis, a frequência de insuficiência cardíaca concomitante foi significativa (20,5%) ⁹⁴.

Piperno *et al.* (1993) mostraram aumento da concentração plasmática periférica e arterial pulmonar de ANP em 23 pacientes portadores de DPOC, independentemente da presença de hipertensão pulmonar, em relação a controles normais ⁹⁵. Outros estudos confirmaram aumento do BNP em portadores de DPOC estável ^{96,97}.

Lang *et al.* (1992) constataram elevação nos níveis de BNP nas exacerbações da DPOC que cursavam com hipoxemia ⁹⁷. Bando *et al.* (1999) e Skwarsky *et al.* (1993) demonstraram redução naqueles níveis, após tratamento da exacerbação ^{81,98}.

Tudo indica que os níveis de BNP se comportem como um índice global da função cardíaca e dos sintomas que reflitam os efeitos combinados da função sistó-diafistólica de ambos os ventrículos. Assim, em todas as doenças pulmonares, a via final comum que resulta na elevação do BNP parece ser a disfunção ventricular direita (como avaliada pela ecocardiografia ou por métodos hemodinâmicos invasivos), daí advindo a sua acurácia prognóstica ⁶³.

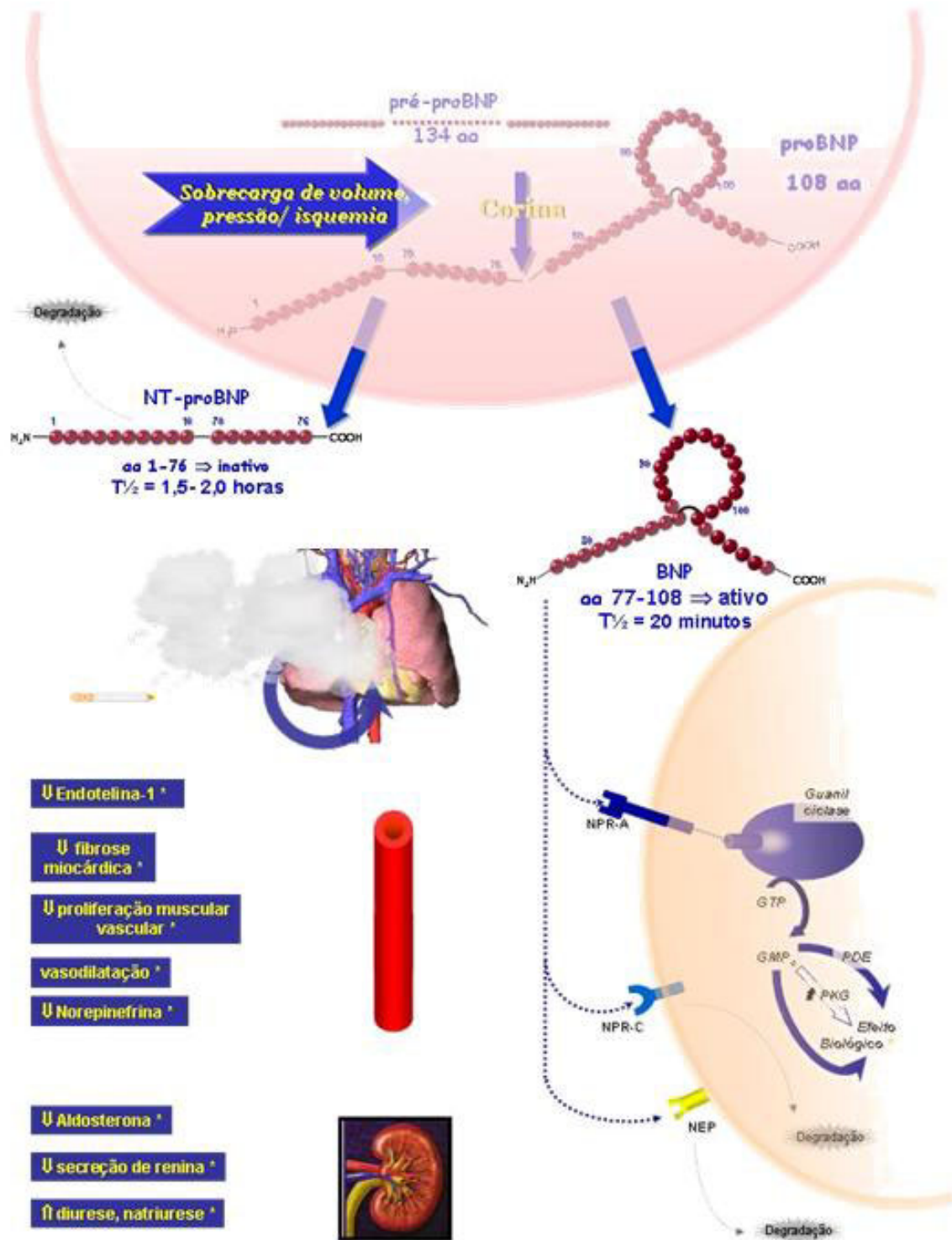


FIGURA 3: DPOC com cor pulmonale: produção, liberação, mecanismos de ação e degradação do BNP.

aa= aminoácidos; NPR= receptor de peptídeos natriuréticos A, B, C; NEP= endopeptidase neutra; GTP= trifosfato de guanósina, GMPc= monofosfato cíclico de guanósina; PDE= fosfodiesterase; PKG= proteína G-quinase ^{64, 65, 67, 74}.

OBJETIVOS

Via de regra, é a superstição fecundo ponto de partida para a pesquisa. Sou, porém, positivo, um racional, piso o chão a pés e patas. Satisfazer-me com fantásticas não-explicações? – Jamais.

Guimarães Rosa¹¹⁷

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Avaliar se a dosagem de BNP e os novos índices de deformação miocárdica (*strain/strain rate*) poderiam discriminar DPOC estável de exacerbada

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

O presente estudo pretende analisar:

- Níveis de BNP na DPOC estável e exacerbada.
- Diferenças entre as variáveis ecocardiográficas que se referem à função ventricular direita, com destaque para os índices de deformação miocárdica (*strain/ strain rate*), na DPOC estável e exacerbada.
- Correlações entre os níveis de BNP e as variáveis ecocardiográficas que se referem à função ventricular direita, na DPOC estável e exacerbada.
- Associações das variáveis clínicas, funcionais, radiológicas e eletrocardiográficas e dos níveis de BNP às variáveis ecocardiográficas que se referem à função ventricular direita, na DPOC estável.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Operava com toda sorte de astúcias: o rapidíssimo relance, os golpes de esquelha, a longa obliquidade apurada, as contra-surpresas, a finta de pálpebras, a tocaia com a luz de-repente acesa, os ângulos variados incessantemente.

*Guimarães Rosa*¹¹⁷

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

O presente estudo comparou variáveis em um grupo de pacientes, em tempos diferentes - durante o período de estabilidade e na exacerbação - caracterizando, então, um estudo clínico observacional, longitudinal, comparativo e auto-pareado.

No grupo de pacientes estáveis, foram avaliadas as associações entre as diversas variáveis clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e a dosagem de BNP, em um mesmo momento (estudo transversal). Como as observações são ainda em pequeno número, foram consideradas como parte de um estudo-piloto (Figura 4).

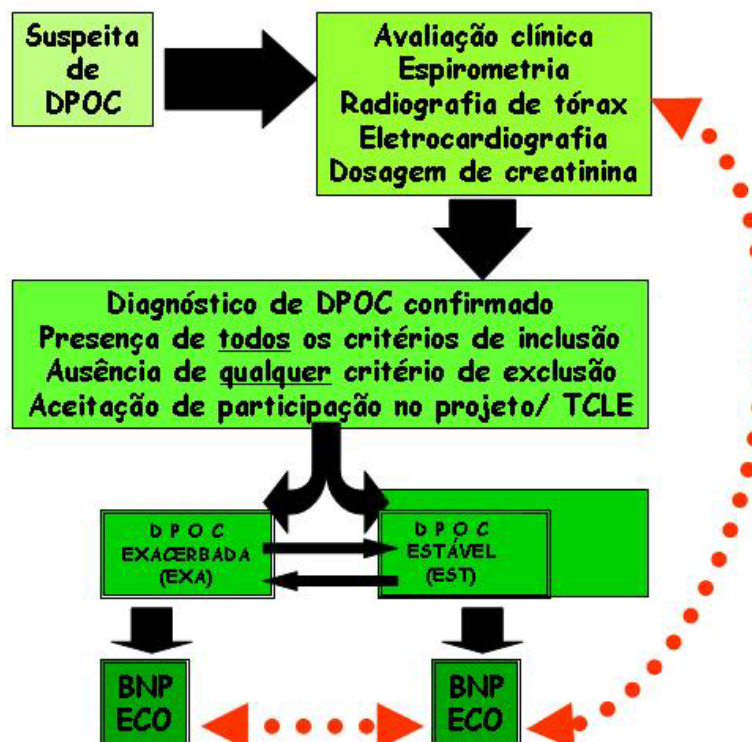


FIGURA 4: Esquema geral do estudo.

3.2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão inicial da literatura foi realizada no MEDLINE, utilizando a expressão: “*(ANP OR BNP OR natriuretic peptide) AND (COPD OR chronic bronchitis and emphysema)*” no Pubmed, sem restrição de data ou idioma. Buscando artigos específicos, consultaram-se a bibliografia e os *links* das referências selecionadas.

Revisões mais recentes foram realizadas utilizando-se os termos MeSH no MEDLINE para “*pulmonary arterial hypertension AND COPD*”, para “*acute exacerbation AND COPD*”(nos últimos três anos) e para “*echocardiography (Doppler OR tissue Doppler imaging OR strain and strain rate) AND COPD*”(nos últimos cinco anos).

Os bancos de dados Scielo e Lilacs e o banco de teses da CAPES foram consultados utilizando como descritores as palavras-chave: *peptídeo (peptídio) natriurético, peptídeo natriurético cerebral, BNP, DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica*.

Em todos os artigos selecionados pelos critérios anteriores, consultou-se a referência bibliográfica de interesse.

3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA

No período de maio de 2005 a abril de 2007, foram recrutados 30 pacientes com DPOC consecutivos (inicialmente, estáveis ou exacerbados) que obedecessem aos critérios de inclusão e não apresentassem quaisquer critérios de exclusão propostos. Destes, 12 foram avaliados tanto na exacerbação quanto na estabilidade; os 18 pacientes restantes, apenas na estabilidade.

Os pacientes foram selecionados no **Ambulatório de DPOC**, pertencente ao SEDT (Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento) de Pneumologia e Cirurgia Torácica do

Hospital das Clínicas da UFMG, cujas atividades se iniciaram em janeiro de 2004, oferecendo cerca de oito atendimentos agendados por semana (cerca de 400 atendimentos anuais).

Como grupo controle para as dosagens de BNP e avaliações ecocardiográficas foram recrutados sete pacientes não portadores de doenças pulmonares ou cardíacas conhecidas (de acordo com as avaliações clínica, laboratorial, radiológica, eletrocardiográfica, espirométrica e ecocardiográfica), que concordassem em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Concordar em participar do estudo
2. Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
3. Ser portador de DPOC, caracterizada por:
 - a. Tabagismo atual ou pregresso de pelo menos 20 maços-ano⁹⁹.
 - b. Relação VEF₁/ CVF % menor que 70% (valores obtidos do teste pós-broncodilatador)².
 - c. VEF₁ pós-broncodilatador menor que 80% do previsto (Estágios II, III e IV dos critérios GOLD)^{2,3}.
 - d. Variabilidade aceita de até 400 mL no VEF₁, sem restrição à variabilidade da CVF entre os testes pré e pós-broncodilatador³.
4. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 50%¹⁰⁰.

No grupo ESTÁVEL, foram incluídos pacientes com sintomatologia basal (aquela que o paciente mantém a maior parte do tempo) por não menos de 30 dias após o controle da última exacerbação¹⁰¹.

No grupo EXACERBADO, foram incluídos aqueles que apresentassem ao menos dois dos critérios característicos (piora da dispnéia, aumento da expectoração e/ ou purulência) e que exigissem modificação da terapêutica de manutenção. Os exames (Ecocardiograma e dosagem de BNP) foram realizados em até sete dias a partir da data de início dos sintomas, determinada pelo relato de cada paciente¹⁰¹.

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Recusar-se a participar do projeto
2. Ter doença cardiovascular conhecida (exceto *cor pulmonale*) por informação do paciente/ acompanhante, por descrição em prontuário, por uso de drogas cardiológicas (exceto diuréticos, como parte do tratamento do *cor pulmonale*), por alterações encontradas no exame clínico e/ ou em exames complementares (radiografia de tórax, ECG, Ecocardiograma):
 - a. HAS \geq 140/ 90 mm Hg em pelo menos duas medidas consecutivas durante período de estabilidade;
 - b. Insuficiência ventricular esquerda;
 - c. Insuficiência coronariana (avaliação clínica, eletro e ecocardiográfica);
 - d. Doença valvar primária;
 - e. Arritmias complexas, fibrilação atrial;
 - f. AVC prévio;
 - g. Insuficiência arterial periférica conhecida;
 - h. Tromboembolismo pulmonar prévio conhecido.
3. Ter insuficiência renal crônica com creatinina sérica superior a 1,5 mg/ dl.
4. Ter asma (história de sintomas/ sinais obstrutivos repetitivos anteriores a 10 maços-ano de tabagismo ou obstrução totalmente reversível à espirometria).
5. Ter doença pulmonar outra, com manifestações clínico-funcionais mais exuberantes ou de prognóstico pior que a DPOC.
6. Ter comorbidade não pulmonar de prognóstico pior que a DPOC.

3.6. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho da amostra, foram utilizados os resultados dos primeiros seis pares de medidas de BNP - na estabilidade e na exacerbação - e aplicados à fórmula para dados pareados e variáveis contínuas.^{102, 103} (Quadro 1)

QUADRO 1:
Estudo-piloto: valores de BNP na DPOC estável (EST) e exacerbada (EXA).

AR	EST	EXA	≅			
1	10,0	12,0	2,0	$N = \frac{s^2 (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\delta^2}$		
2	7,7	16,1	8,4			
3	10,8	18,1	7,3			
4	33,8	40,6	6,8			
5	27,8	56,6	28,8			
6	18,2	43,2	25,0			
<i>Média</i>	<i>18,1</i>	<i>31,1</i>	<i>13,1</i>			
<i>DP</i>	<i>10,7</i>	<i>18,1</i>	<i>11,0</i>	z_{β}	para poder (β) de 90%	= 1,282

≅, diferença

Assim, sete ou oito pacientes seriam suficientes para detectar uma diferença mínima de 13 pg/dl entre as medidas de BNP na estabilidade e na exacerbação, com significância de 95% e poder de 90% nesta detecção. Como às vezes não é possível obter algumas medidas ecocardiográficas em pacientes com DPOC, optou-se pela inclusão de 12 indivíduos, que seriam avaliados durante a estabilidade e a exacerbação.

3.7. VARIÁVEIS

3.7.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por apenas um observador, de acordo com o formulário próprio (Anexos 1, 2 e 3).

As variáveis clínicas utilizadas na caracterização da amostra foram: sexo, idade, peso, altura, tempo de tabagismo, grau de dispnéia, sintomas obstrutivos, co-morbidades, tratamento utilizado, dados vitais, oximetria de pulso, sinais de doença obstrutiva/ insuficiência respiratória e de sobrecarga de VD/ *cor pulmonale*. A pressão arterial sistêmica foi auferida em duas ocasiões, na mesma consulta, assim como a contagem da frequência respiratória (em um minuto). A frequência cardíaca e a oximetria foram auferidas nos dedos indicadores bilateralmente, através de dois oxímetros de pulso (Nonin 950 e Healthdyne 950).

A dosagem de creatinina (método de Lustosa-Basques) não foi utilizada como variável para comparação, mas, sim, na exclusão daqueles pacientes com valores acima de 1,5 mg% e na caracterização da amostra.

3.7.2. ESPIROMETRIA

Todos os pacientes foram submetidos à espirometria com prova broncodilatadora, durante o período de estabilidade. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo técnico, em espirômetros da marca Koko (2002 Pulmonary Data Service, Inc Company. Louisville, CO, USA), obedecendo às normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002), para calibração e critérios de aceitação e reprodutibilidade das curvas. Foram utilizadas as equações advindas da população brasileira normal (Anexo 4), para cálculo dos valores previstos de CVF (Capacidade Vital Forçada), VEF₁

(Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo) e índice de Tiffeneau. Os valores encontrados no teste pós-broncodilatador foram relatados como valores absolutos e percentagens em relação aos previstos. Somente um indivíduo do grupo controle necessitou extrapolar valores de referência, por ter idade superior à máxima prevista na tabela nacional.

Foram também considerados os valores das respostas do VEF₁ e da CVF ao broncodilatador, para caracterização da amostra.

3.7.3. RADIOGRAFIA DE TÓRAX

Todos os pacientes foram submetidos a radiografias de tórax, nas incidências pósterio-anterior e perfil, durante o período de estabilidade. Foram realizadas medidas da largura hilar (LH), do diâmetro cardíaco (DC), do diâmetro transverso do tórax (DT), do diâmetro do ramo descendente da artéria pulmonar direita (DAP) e calculados os índices cardiotorácico (ICT) e hilotorácico (IHT), como descritos no quadro 1 e mostrados na figura 6. Após treinamento, um pneumologista executou as medidas em duas ocasiões diferentes (com intervalo de duas semanas entre elas) e um radiologista experiente também as executou, em uma ocasião apenas. Foram calculadas as variabilidades intra e interobservador.

As variáveis IHT, ICT, LH e DAP foram utilizadas neste estudo como variáveis contínuas e correlacionadas às variáveis ecocardiográficas que traduzem sobrecarga de VD e/ou hipertensão arterial pulmonar.

QUADRO 2:
Hipertensão arterial pulmonar na DPOC: medidas a partir da radiografia de tórax ⁴⁷.

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	EXECUÇÃO DA MEDIDA
LH	Largura hilar	Medir a soma das distâncias horizontais desde a linha média até a primeira divisão das artérias para lobos superiores, bilateralmente.
DC	Diâmetro cardíaco	Medir a soma das distâncias horizontais máximas desde a linha média até as bordas cardíacas, direita e esquerda.
DT	Diâmetro transverso do tórax	Medir a soma das distâncias máximas da linha média até a linha interna das costelas, bilateralmente.
IHT	Índice hilotorácico	LH/ DT
ICT	Índice cardiorácico	DC/ DT
DAP	Diâmetro do ramo descendente da artéria pulmonar direita	Medir o diâmetro transversal da artéria no ponto mais largo e mais próximo à bifurcação da artéria para lobo médio, acima da bifurcação para a artéria basilar média

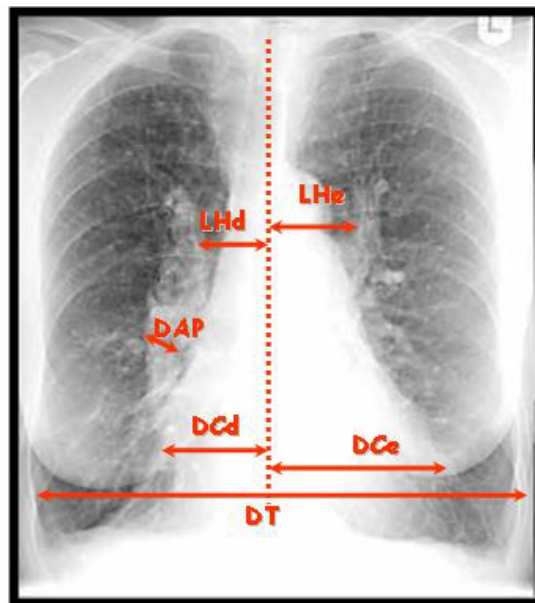


FIGURA 5. Hipertensão arterial pulmonar na DPOC: medidas a partir da radiografia de tórax.

Diâmetro torácico (DT); diâmetro cardíaco (DC = DCd + DCe); largura hilar (LH= LHd + LHe); diâmetro transverso do ramo descendente da artéria pulmonar direita (DAP). IHT= LH/ DT. ICT= DC/ DT . Adaptada da referência 47.

3.7.4. ELETROCARDIOGRAMA

Durante o período de estabilidade da doença, todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma, interpretados por um intensivista e um cardiologista (aritmologista), não informados sobre quaisquer outros dados dos pacientes. O grau de concordância foi avaliado pelo *Kappa*. Os achados discordantes ou duvidosos foram reavaliados por um segundo cardiologista, cuja opinião prevaleceu.

Sinais evidentes de sobrecarga e/ ou hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência coronariana/ infarto do miocárdio, fibrilação atrial e/ ou arritmias complexas excluíram o paciente do estudo.

A variável ECG foi classificada como POSITIVA na presença de quaisquer sinais de DPOC/ cor pulmonale e, caso contrário, como NEGATIVA ^{49, 50}(Quadro 3).

QUADRO 3:
Sinais eletrocardiográficos de *cor pulmonale* crônico ^{49, 50, 104}

Nº	VARIÁVEL	SINAL	CARACTERÍSTICAS
1	SAD	P pulmonale	P ponteaguda, simétrica e/ ou Eixo de P $\geq 90^\circ$ e/ ou Amplitude de P $\geq 0,25$ mV
2	S123	Padrão S₁S₂S₃	Presença de S nas derivações bipolares
3	S1Q3	Padrão S₁Q₃	Presença de S em DI e Q em DIII
4	BRD	Bloqueio de Ramo Direito	Duração do QRS > 12 s e/ ou R alta, tardia ou pico de r' depois de 0,08 s em V ₁ e/ ou S ampla e tardia em DI, V ₅ e V ₆
5	qrs	Baixa voltagem do QRS	Amplitude do QRS ≤ 5 mm em derivações de membros e/ ou QRS ≤ 5 mm (V ₅ e V ₆) e/ ou QRS ≤ 7 mm (V ₅) e ≤ 5 mm (V ₆)
6	Hipertrofia ventricular direita		
a	HVDa	<i>Tipo A</i>	R dominante (V ₁ , V ₂) + rS (V ₅ , V ₆)
b	HVDb	<i>Tipo B</i>	Rs (V ₁) + pouco / nenhum aumento de R (V ₁ -V ₆)
c	HVDc	<i>Tipo C</i>	S profunda em derivações precordiais + pouco/ nenhum aumento de R (V ₁ -V ₆)

3.7.5. DOSAGEM DE BNP

Foram coletadas amostras de sangue em EDTA, dentro de 24 horas da realização do estudo ecocardiográfico. Duas amostras de plasma para cada paciente foram separadas e armazenadas a -20° centígrados por não mais que 57 dias até a dosagem.

O *Triage*[®] *BNP test* e o *Triage Meter* (©2006 Biosite[®] Inc, San Diego, Califórnia, USA) foram usados na dosagem quantitativa rápida do BNP, através de imunoensaio fluorescente. O aparelho foi calibrado a cada dia, antes da realização dos testes. Os dispositivos para dosagem, contendo todos os reagentes necessários ao procedimento, permaneceram refrigerados entre 2° C e 8° C até a utilização (respeitada a validade do produto). Antes de serem utilizados, foram colocados à temperatura ambiente por 15 a 30 minutos.

As amostras de plasma foram descongeladas até a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos) e agitadas, em seguida. Os procedimentos subsequentes foram executados de acordo com as orientações fornecidas em manual e em curso autorizado *on line* (<http://www.cola.org/product.html?ProductID=33>) (Anexo 5).

Das 49 amostras do estudo atual (30 de pacientes estáveis, 12 de exacerbados e 7 do grupo controle), 16 foram dosadas em duplicata (35% do total), escolhidas através de tábua de números aleatórios. Nestes casos, o valor considerado do BNP foi a média aritmética das duas dosagens. Valores inferiores a 5 pg/mL, foram considerados como 2,5 pg/mL.

A variabilidade das dosagens encontradas foi calculada através das amostras em duplicata, utilizando-se o coeficiente de reprodutibilidade¹⁰⁵.

3.7.6. ECOCARDIOGRAMA

Todos os pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico durante período de estabilidade e 12 deles, também durante a exacerbação. Os indivíduos do grupo controle se submeteram ao mesmo procedimento, realizados com o equipamento Vivid 7[®] (GE – Vingmed Ultrasound, Horten, Noruega), gravados em vídeo-cassete em tempo real e em formato digital (*compact disc*), para análise posterior. Obteve-se uma derivação eletrocardiográfica com a colocação de três eletrodos no tórax do paciente. Todas as medidas foram realizadas de acordo com as normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰⁰ (Anexo 6).

Ao modo-M, foram obtidas as dimensões da aorta (Ao), átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólico do ventrículo direito (VD), diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (DdVE e DsVE), espessuras diastólicas do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo (SIV e PpVE), medidas em milímetros. Também foram obtidos os volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo (VdF VsF), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Teichholz e a fração de encurtamento sistólico do VE, o diâmetro da veia cava inferior (DVCI) foi medido em centímetros, pela posição subcostal⁶⁰.

Ao Doppler pulsátil foram medidas as velocidades de pico das ondas E e A da valva mitral (m/s), a relação E/ A e o tempo de desaceleração da onda E da valva mitral com amostra de volume de 3 mm em posição apical quatro câmaras, ao nível das extremidades das cúspides. A presença, o grau e a velocidade de pico da insuficiência tricúspide foram avaliados, o diâmetro da veia cava inferior e suas variações com o ciclo respiratório foram usados para estimar a pressão do átrio direito, utilizada no

cálculo da pressão sistólica na artéria pulmonar. O índice de performance miocárdica (índice de Tei) do VD foi também calculado⁵⁸.

O Doppler tecidual pulsátil (ondas Sm, Em, Am e relação Em/Am) é obtido durante o exame em tempo real e medido nos segmentos basal, médio e apical da parede livre do ventrículo direito. Para a medida dos índices de deformação miocárdica (*strain/strain rate*) ajustes especiais no equipamento foram feitos para se obter a maior taxa possível de quadros/s, com redução do ângulo setor para 30° ou menos, redução da profundidade, utilização do recurso *tilt* para melhor alinhamento, com o objetivo de manter a parede do VD no centro do setor do feixe ultra-sônico, além do ajuste apropriado da escala de velocidade para se evitar o fenômeno de *aliasing*⁶⁰.

Foram registrados e armazenados digitalmente (em *compact disc*) três ciclos cardíacos completos e consecutivos com corte apical 4 câmaras do VD. Em todos os estudos o número de quadros/s foi igual ou superior a 150 *frames/s*. As imagens digitalizadas foram transferidas para computador dotado de programa específico de análise (Echo PAC PCTM aplicação SW by GE Vingmed Ultrasound versão 3.0.0. build 1375, versão beta de junho de 2003). Dessa forma foi possível a computação dos valores do *strain rate* e *strain* regionais unidimensionais⁶⁰.

Inicialmente procedeu-se à temporização dos eventos cardíacos, medindo a abertura e fechamento das valvas pulmonar e tricúspide para análise do ventrículo direito. Em seguida, selecionaram-se os cortes ecográficos obtidos previamente, ajustando o comprimento da distância medida (SL = *strain length*) para 10 mm, utilizada nas medidas radiais e longitudinais. Na análise propriamente dita, ajustou-se a área de amostra à altura de 6,0 mm, comprimento de 6,0 mm e ângulo de 0°⁶⁰.

Para cada curva de *strain rate* e *strain* foram realizadas as seguintes medidas: picos sistólico, diastólico inicial e final. Foram realizadas três medidas consecutivas para obtenção da média e desvio padrão em cada segmento da parede livre do VD, no corte longitudinal⁶⁰.

Todas as medidas das modalidades modo-M, função ventricular e Doppler pulsátil foram confirmadas por um segundo ecocardiografista.

Os ecocardiografistas envolvidos não tinham conhecimento dos resultados da espirometria, dos exames radiológicos, do ECG ou das dosagens de BNP.

3.8. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados utilizando o programa Microsoft Excel (Office XP) e, posteriormente, analisados no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 10 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

A distribuição das variáveis foi avaliada usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas de distribuição normal foram representadas como médias e desvios-padrão e comparadas através do teste t de Student simples ou pareado (no caso de medidas em tempos diferentes de um mesmo paciente). O teste de McNemar foi utilizado para variáveis categóricas.

Foram também realizadas análises de correlação entre as diversas variáveis, regressão linear simples e múltipla e regressão logística, na tentativa de estabelecer a natureza das associações entre variáveis clínicas, espirométricas, radiológicas, eletrocardiográficas, níveis de BNP e variáveis ecocardiográficas.

Considerou-se o nível de 0,05 como estatisticamente significativo em todas as medidas.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS

Após aprovação do Colegiado do Programa de Pós-graduação de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG em 02/03/2005, o projeto desta pesquisa e o respectivo TCLE foram encaminhados ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, onde também foi aprovado em 16/05/2005 (CAAE: 0081.0.203.000-05). O projeto sofreu modificações no título e na estrutura, novamente aprovadas em 14/06/2007 (CAAE: 0223.0.203.000-07) (Anexo 7).

Cada paciente foi informado a respeito da pesquisa e teve a sua inclusão no estudo condicionada ao consentimento livre e esclarecido (Anexo 8).

RESULTADOS

Olhos contra olhos. Soube-o: os olhos da gente não têm fim.

Guimarães Rosa¹¹⁷

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A tabela 1 resume as características clínicas da amostra de 30 pacientes com DPOC, obtidas durante o período de estabilidade. Os dados referentes às características laboratoriais, funcionais, radiológicas, eletro e ecocardiográficas desta amostra se encontram nas tabelas de 2 a 7.

Não houve diferença significativa entre as características basais - clínicas, laboratoriais, funcionais, radiológicas, eletro e ecocardiográficas - dos 12 pacientes estáveis que exacerbaram e daqueles 18 que não exacerbaram.

TABELA 1:
Características clínicas da amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.

CARACTERÍSTICAS	
<u>Dados gerais</u>	
Idade (anos)	68,7 ± 7,2
Sexo - M/F	20/ 10
Índice de Massa Corpórea - IMC (kg/m ²)	22,0 ± 2,68
Tempo de tabagismo (maços-ano)	56 ± 22
PAS/ PAD (mm de Hg) FC (bpm)	124± 11/ 73 ± 8
FC (bpm)	79± 13
FR (irpm)	16,4 ± 2,5
Saturação de oxigênio (%)	92,7 ± 4,1
<u>Sintomas</u>	
Dispneia (escala MMRC) - 0/ 1/ 2/ 3/ 4	2/ 15/ 6/ 5/ 2
Tosse - Seca/ Produtiva/ Ausente	4/ 19/ 7
Chieira torácica - P/ A	12/ 18
<u>Co-morbidades e história progressa</u> P/ A	
Rinossinusopatia	10/ 20
Azia e/ ou regurgitação	14/ 16
Pneumonia prévia	7/ 23
Tuberculose pulmonar prévia	6/ 24
Segmentectomia ou lobectomia	3/ 27
Outras	15/ 15
<u>Sinais</u> P/ A	
Cianose	2/ 28
Aumento do diâmetro AP do tórax	23/ 07
Uso de musculatura acessória	6/ 24
Retração costal	0/ 30
Aumento do tempo expiratório	21/ 9
Redução difusa do murmúrio vesicular	30/ 0
Sibilos	3/ 27
Crepitações	5/ 25
Impulsões sistólicas em borda esternal esquerda	4/ 26
Hipofonese de bulhas	24/ 06
Acentuação de segunda bulha no foco pulmonar	8/ 22
Ingurgitamento jugular	4/ 26
Hepatomegalia	4/ 26
Refluxo hepatojugular	0/ 30
Edema de membros inferiores	3/ 27
<u>Tratamento usado</u> S/ N	
Reabilitação pulmonar	5/ 25
Oxigenoterapia	6/ 24
Corticosteróide sistêmico	9/ 21
Corticosteróide inalatório	25/ 5
β-agonista de longa duração	25/ 5
Tiotrópio	4/ 26
β-agonista de de curta duração	25/ 5
Brometo de ipratrópio	21/ 9
Xantina	7/ 23
Inibidor de bomba de prótons/ Bloqueador H ₂	12/ 18
Corticosteróide tópico nasal	7/ 23
Outros	14/ 16

MMRC= Modified Medical Research Council; DP= desvio-padrão; FC (bpm)= frequência cardíaca em batimentos por minuto; FR (irpm)= frequência respiratória em incursões respiratórias por minuto; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; bloqueador H₂= bloqueador do receptor de histamina 2; P/ A= presente/ ausente; S/ N= sim/ não. Valores representados como média ± DP ou como número de pacientes.

TABELA 2:
Características laboratoriais, espirométricas, radiológicas e eletrocardiográficas da amostra de 30 pacientes com DPOC, durante o período de estabilidade.

CARACTERÍSTICAS	
<i>Laboratório</i>	
BNP (pg/mL) - média ± DP	17,53 ± 12,85
Creatinina (mg/dL) - média ± DP	1,02 ± 0,22
<i>Espirometria</i>	
CVF (l) - média ± DP	2,62 ± 0,77
(% do previsto) - média ± DP	78 ± 19
VEF ₁ (l) - média ± DP	1,16 ± 0,47
(% do previsto) - média ± DP	44 ± 16
Índice de Tiffeneau	43,92 ± 9,90
Resposta ao broncodilatador - VEF ₁ (l) - média ± DP	104 ± 97
VEF ₁ (% prev) - média ± DP	3,9 ± 3,6
CVF (l) - média ± DP	179 ± 216
<i>Radiologia</i>	
DAP (mm) - média ± DP	16,12 ± 2,63
LH (cm) - média ± DP	7,91 ± 1,04
IHT - média ± DP	27,30 ± 2,88
ICT - média ± DP	42,45 ± 4,88
<i>Eletrocardiografia- n</i>	
Alguma alteração/ nenhuma alteração*	14/ 16

BNP= Peptídeo natriurético do tipo B; CVF= capacidade vital forçada; VEF₁= volume expiratório forçado do primeiro segundo; % prev= percentagem em relação ao previsto; DAP= diâmetro do ramo descendente da artéria pulmonar direita; LH= largura hilar; IHT= índice hilitorácico; ICT= índice cardiotorácico. * Alterações referentes a sinais eletrocardiográficos de *cor pulmonale* crônico.

TABELA 3:
Medidas ecocardiográficas ao modo M da amostra de pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.

MEDIDAS	Média ± DP	N
Ao	34,87 ± 4,46	30
AE	31,87 ± 4,85	30
VD	16,70 ± 3,51	30
DdVE	45,10 ± 5,32	30
DsVE	28,17 ± 3,71	30
SIV	8,5 ± 1,36	30
PpVE	8,2 ± 1,32	30
SIV/ PpVE	1,22 ± 1,12	29
VdF	94,93 ± 26,33	30
VsF	30,33 ± 10,30	30
FEVE (Teichholz)	67,37 ± 6,26	30
ΔD	37,1 ± 4,43	30
DVCI	1,71 ± 0,41	27

DP= desvio padrão; N= número de pacientes em que a medida pôde ser realizada. Ao= aorta; AE= átrio esquerdo; VD= ventrículo direito; DdVE= diâmetro diastólico do VE; DsVE= diâmetro sistólico do VE; SIV= espessura diastólica do septo interventricular; PpVE= espessura diastólica da parede posterior do VE; SIV/ PpVE= relação entre a espessura diastólica do septo interventricular e a parede posterior do VE (medidos em mm). VdF= volume diastólico final do VE; VsF= volume sistólico final do VE (medidos em mL). FEVE= fração de ejeção do VE; ΔD= percentagem de encurtamento sistólico (medidas em %). DVCI= diâmetro da veia cava inferior (medido em cm).

TABELA 4:
Medidas ecocardiográficas ao Doppler em cores e pulsátil da amostra de pacientes com DPOC, durante o período de estabilidade.

MEDIDAS	Média ± DP	N
Onda E (m/s)	0,55 ± 0,12	30
Onda A (m/s)	0,79 ± 0,17	30
E/ A	0,73 ± 0,24	30
TDE (m/s)	261,67 ± 41,34	30
IT (Insuficiência tricúspide) ausente/ discreta/ moderada/ importante -n	10/19/ 1/ 0	30
Velocidade de pico da IT (m/ s)	2,58 ± 0,31	23
PsAP (mm Hg)	37,26 ± 8,63	23
Índice de Performance Miocárdica do VD (Tei)	0,34 ± 0,14	30

DP = desvio padrão; N = número de pacientes em que a medida pode ser realizada; onda E = pico de velocidade da onda E da valva mitral; onda A = pico de velocidade da onda A da valva mitral; E/ A = relação entre as ondas E e A; TDE = tempo de desaceleração da onda E da valva mitral. IT = insuficiência tricúspide; PsAP = pressão sistólica na artéria pulmonar.

TABELA 5:
Velocidades do Doppler tecidual pulsátil nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras) na amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade (medidas em cm/ s).

SEGMENTO	Onda	Média ± DP	Min/Max
Basal	Sm	11,57 ± 2,40	6,00 / 17,00
	Em	8,83 ± 1,95	5,00 / 12,00
	Am	16,27 ± 3,57	10,00 / 22,00
	Em/ Am	0,56 ± 0,15	0,24 / 0,86
Médio	Sm	8,87 ± 2,47	5,00 / 16,00
	Em	7,13 ± 1,94	4,00 / 12,00
	Am	12,97 ± 3,06	7,00 / 20,00
	Em/ Am	0,57 ± 0,16	0,22 / 0,86
Apical	Sm	5,83 ± 1,91	3,00 / 11,00
	Em	5,30 ± 1,76	3,00 / 9,00
	Am	8,60 ± 2,51	5,00 / 15,00
	Em/ Am	0,64 ± 0,24	0,30 / 1,50

DP= desvio padrão; Min= valor mínimo; Max= valor máximo; Sm= onda de velocidade de pico sistólico; Em= onda de velocidade de pico da diástole precoce; Am= onda de velocidade de pico da diástole tardia; Em/ Am= relação entre as ondas Em e Am.

TABELA 6:
Valores do *strain rate* (SR) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras) na amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade (medidos em s^{-1}).

SEGMENTO	Componente	Média ± DP	Min/ Max
Basal	Sistólico	-1,59 ± 0,28	-2,47/ -1,20
	Diastólico inicial	2,58 ± 1,43	1,08/ 6,59
	Diastólico final	2,43 ± 0,69	1,13/ 4,37
Médio	Sistólico	-1,69 ± 0,28	-2,25/ -1,08
	Diastólico inicial	2,33 ± 1,08	1,05/ 5,24
	Diastólico final	2,38 ± 1,04	0,56/ 4,85
Apical	Sistólico	-1,74 ± 0,46	-3,02/ 1,13
	Diastólico inicial	2,34 ± 1,07	1,08/ 6,23
	Diastólico final	2,32 ± 0,79	1,13/ 4,28

DP= desvio padrão; Min= valor mínimo; Max= valor máximo.

TABELA 7:
Valores do *strain* (ϵ) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras) na amostra de 30 pacientes com DPOC, durante período de estabilidade.

SEGMENTO	Componente	Média ± DP	Min/Max
Basal	Sistólico	-23,03 ± 4,95	-40,77/ -13,10
	Diastólico inicial	11,92 ± 3,83	4,47/ 23,97
	Diastólico final	11,03 ± 3,82	4,50/ 16,80
Médio	Sistólico	-26,37 ± 6,35	-40,77/ -10,67
	Diastólico inicial	13,12 ± 4,73	13,12/ 4,73
	Diastólico final	13,21 ± 4,09	13,21/ 4,09
Apical	Sistólico	-24,34 ± 5,91	-36,43/ -11,37
	Diastólico inicial	14,04 ± 4,36	8,37/ 30,53
	Diastólico final	12,01 ± 9,34	3,00/ 57,37

DP= desvio padrão; Min= valor mínimo; Max= valor máximo; Sm= velocidade sistólica de pico; Em= velocidade de pico da diástole precoce; Am= velocidade de pico da diástole tardia; Em/ Am= relação entre Em e Am.

4.2. MODELOS DE REGRESSÃO E CORRELAÇÕES

Os diversos parâmetros que traduzem a função ventricular direita/ pressão arterial pulmonar foram relacionados com as variáveis clínicas (grau de dispnéia, pela escala MMRC e saturação de oxigênio, pela oximetria de pulso), com os parâmetros de obstrução ao fluxo aéreo (VEF₁ em valor absoluto ou em percentagem do previsto ou índice de Tiffeneau), variáveis radiológicas (medidas de DAP, LH, IHT e ICT), eletrocardiográficas (presença ou não de alterações sugestivas de *cor pulmonale*) e aos níveis de BNP.

O índice de Tei do VD se ajustou ao modelo de regressão linear, envolvendo a saturação de oxigênio e a obstrução ao fluxo aéreo (medida pelo VEF₁ em valor absoluto) (quadro 4). Houve correlação forte e significativa entre o índice de Tei e a PsAP ($r= 0,67$; $p= 0,000$). O índice de Tei se correlacionou com a velocidade miocárdica Em dos segmentos basal ($r= -0,387$, $p= 0,034$) e médio ($r= -0,485$; $p= 0,007$), Sm dos segmentos médio ($r= -0,406$; $p= 0,0026$) e apical ($-0,385$; $p= 0,035$) e Em/ Am do segmento basal ($r= -0,37$ e $p= 0,044$). O e diastólico final do segmento medial se ajustou ao grau de dispnéia e ao grau de obstrução ao fluxo aéreo.

QUADRO 4: Modelo de regressão linear múltipla para índice de Tei

Variável dependente	Variável explicativa	Intercepto	Coefficiente	Valor p
Índice de Tei (<i>tei</i>)	Saturação de oxigênio (%) (<i>sat</i>)	1,602	- 0,012200	0,047
	VEF ₁ pós- broncodilatador (mL) (<i>vefpos</i>)		0,000115	0,033
<i>tei = 1,602 - 0,012 x sat - 0,00012 vefpos</i>				

A PsAP se correlacionou significativamente ao grau de obstrução de vias aéreas (avaliado pelo VEF_1 em percentagem do previsto, com $r = -0,57$ e $p = 0,005$), à saturação de oxigênio ($r = -0,610$ e $p = 0,002$), à relação Em/Am em segmento basal ($r = -0,490$ e $p = 0,018$) e ao ϵ sistólico e ϵ diastólico inicial do segmento médio da parede livre de VD (respectivamente, $r = 0,456$ e $-0,418$; $p = 0,029$ e $0,047$).

Os níveis de BNP se correlacionaram significativamente com Sm ($r = 0,382$ e $p = 0,037$) e Em ($r = 0,377$ e $p = 0,040$) no segmento médio da parede livre do VD, mas não houve correlação com a função ventilatória ou de troca gasosa, nem com a PsAP ou com o índice de Tei.

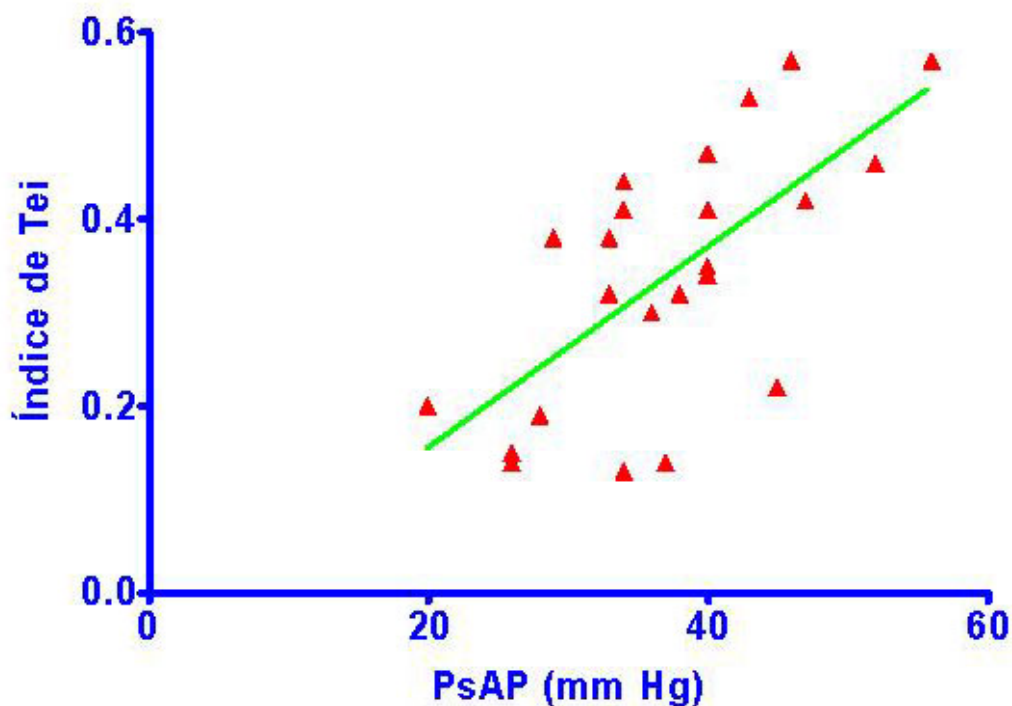


GRÁFICO 1: Correlação entre índice de Tei e PsAP (mm Hg): $r = 0,67$ e $p = 0,00$.

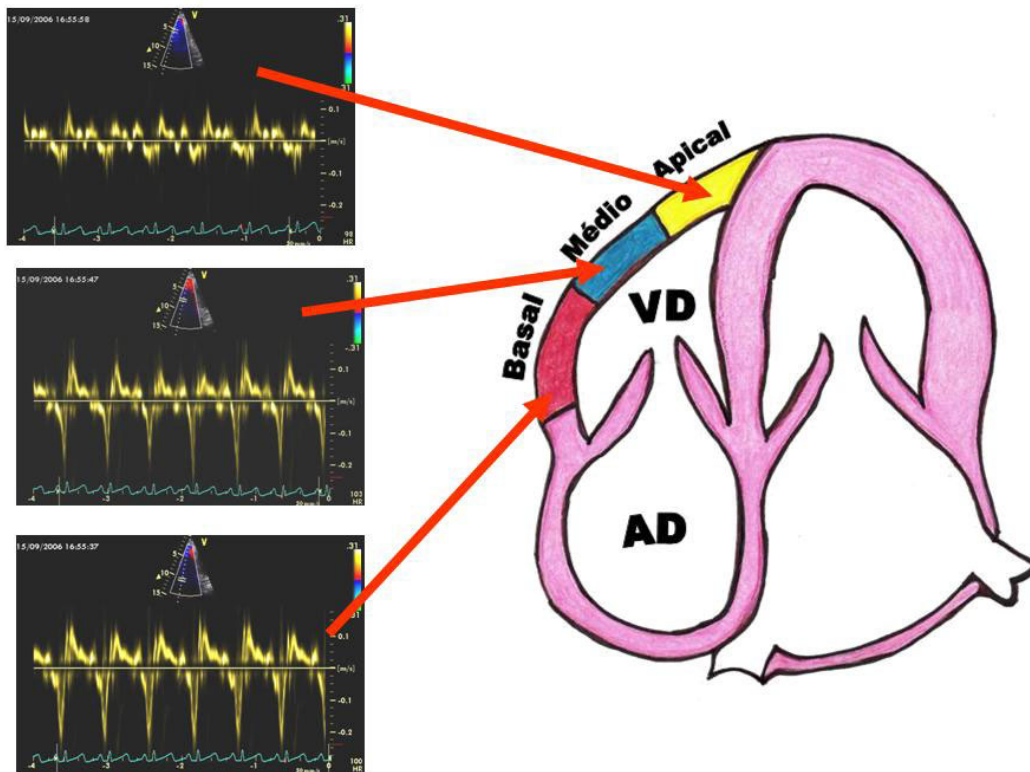


FIGURA 6: Gradiente de velocidades do Doppler tecidual no ventrículo direito
Variação das curvas de velocidade do Doppler pulsátil regional, obtidos nos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD. A imagem bidimensional representa a posição apical 4 câmaras. Podemos verificar que há redução dos picos das velocidades de todas as ondas (Sm, Em e Am) na parede do VD, demonstrando existir gradiente de velocidade da base do coração em direção ao ápice.

4.3. PACIENTES ESTÁVEIS E CONTROLES

Não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes estáveis e controles quanto à idade, sexo, peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória. Nenhum paciente do grupo controle apresentou sinais ou sintomas de doença pulmonar, obedecendo aos critérios de inclusão.

Na tabela 8, estão relacionadas diversas variáveis que mostraram diferenças significativas entre os dois grupos. Entretanto, tanto os níveis de BNP quanto o índice de Tei do VD foram semelhantes nos dois grupos.

TABELA 8:
Diferenças significativas entre 30 pacientes com DPOC estável e 7 pacientes de controles

Variável	Média ± DP		valor p	95% IC
	Estáveis (n= 30)	Controles (n= 7)		
Tabagismo (maços-ano)	55,6 ± 22,2	20,7 ± 22,4	0,001	15,90; 53,81
Sat. O₂ (%)	92,7 ± 4,1	95,70 ± 0,50	0,000	-1,47; -4,60
VEF₁ (% do prev)	43,97 ± 16,08	90,45 ± 8,73	0,000	-59,32; -33,63
Onda E (m/ s)	0,55 ± 0,12	0,68 ± 0,11	0,017	0,024; 0,230
Onda A (m/ s)	0,79 ± 0,17	0,96 ± 0,19	0,040	-0,297; -0,007
P_sAP (mm Hg)	37,3 ± 8,6	28,8 ± 1,72	0,000	4,46; 12,40
SRS (s⁻¹) seg.médio	-1,69 ± 0,28	-1,95 ± 0,14	0,024	0,036; 0,488

DP= desvio padrão; 95% IC= intervalo de 95% de confiança; Sat. O₂= Saturação de oxigênio; prev= previsto; teste t de Student para amostras independentes ($\alpha= 0,05$)

4.4. PACIENTES ESTÁVEIS E EXACERBADOS

Em relação aos sintomas clínicos, todos os pacientes relataram aumento no grau de dispnéia durante a exacerbação; quanto aos demais sintomas, não houve diferenças significativas entre estabilidade e exacerbação; quanto aos sinais, houve diferença na frequência cardíaca ($83,8 \pm 12,6$ X $100,2 \pm 23,3$ bpm; $p= 0,011$) e respiratória ($17,6 \pm 3,0$ X $18,8 \pm 3,1$ irpm = $0,041$) e na oximetria de pulso ($91,3 \pm 4,6$ X $88,1 \pm 7,5\%$ $p=0,011$).

Não foram realizados eletrocardiogramas, radiografias de tórax ou espirometrias de rotina durante o período de exacerbação para comparação com a estabilidade.

Os níveis de BNP se mostraram significativamente maiores na exacerbação do que na estabilidade ($15,9 \pm 12,3$ x $32,2 \pm 16,8$ pg/mL, $p=0,001$). Em todos os pacientes, os valores de BNP durante a exacerbação foram superiores aos da estabilidade (Gráfico 1). O coeficiente de reprodutibilidade foi de 3,5 pg/mL.

Na exacerbação, houve aumento significativo dos diâmetros sistólico ($26,83 \pm 3,66$ x $28,42 \pm 3,29$ mm; $p= 0,001$) e diastólico ($43,17 \pm 5,04$ x $45,17 \pm 4,28$; $p= 0,037$) da parede do VE em relação à estabilidade. As demais medidas do modo-M não sofreram variações significativas entre os períodos de estabilidade e exacerbação.

O índice de performance miocárdica (índice de Tei) do ventrículo direito não mostrou diferença significativa entre a estabilidade e a exacerbação no presente estudo ($0,37 \pm 0,14$ x $0,42 \pm 0,18$; $p= 0,32$).

Somente em 7 pacientes obtiveram-se estimativas da PsAP na estabilidade e na exacerbação, através da velocidade de pico do fluxo tricúspide regurgitante. Mesmo

assim, houve diferença significativa ($36,86 \pm 6,84$ x $47,31 \pm 5,52$ mm Hg; $p=0,001$) entre elas (Gráfico 2).

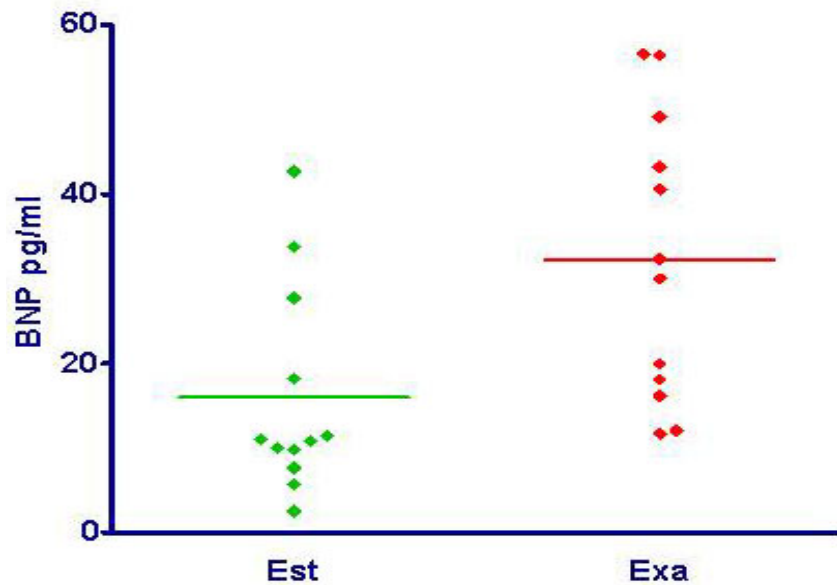


GRÁFICO 2: Comparação entre os níveis de BNP em 12 pacientes com DPOC durante a estabilidade e a exacerbação. Est = pacientes estáveis; Exa = pacientes exacerbados. Valor $p=0,001$.

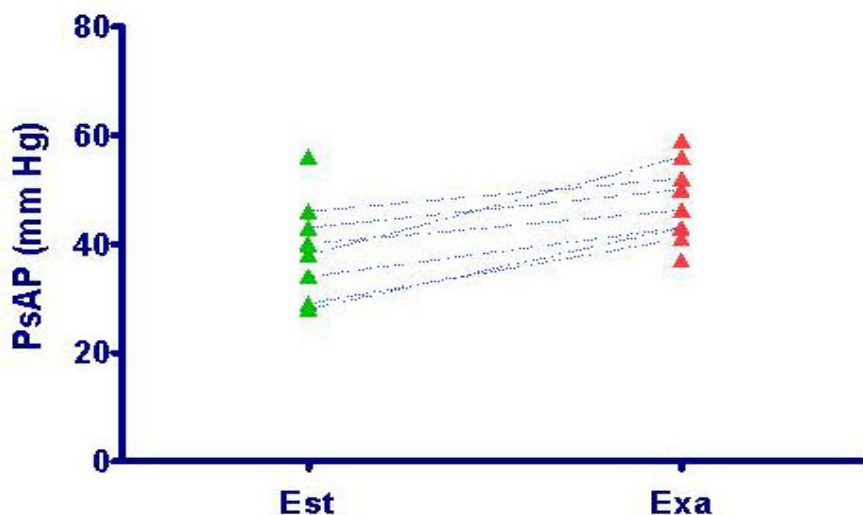


GRÁFICO 3: Comparação entre as estimativas da P_sAP de 7 pacientes com DPOC estável (Est) e exacerbada (Exa). A linha pontilhada associa medidas de um mesmo paciente. Medidas não ligadas por linha pontilhada significam que uma delas não pôde ser realizada e que não foram comparadas. Valor $p=0,001$.

As tabelas de 9 a 11 demonstram as diferenças encontradas nas velocidades do Doppler tecidual e nos índices de deformação miocárdica entre pacientes estáveis e exacerbados.

TABELA 9:

Velocidades do Doppler tecidual pulsátil nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras): comparação entre estabilidade e exacerbação em 12 pacientes com DPOC

SEGMENTO	Onda (cm/s)	Média ± DP		valor p
		Estáveis	Exacerbados	
Basal	Sm	11,00 ± 2,66	11,17 ± 2,66	0,815
	Em	8,90 ± 1,85	8,20 ± 2,82	0,421
	Am	17,08 ± 4,06	16,00 ± 3,79	0,457
	Em/ Am	0,538 ± 0,136	0,449 ± 0,241	0,132
Médio	Sm	8,33 ± 2,64	8,50 ± 2,43	0,777
	Em	7,20 ± 2,39	6,10 ± 2,02	0,111*
	Am	12,83 ± 3,88	11,75 ± 3,25	0,380
	Em/ Am	0,573 ± 0,173	0,452 ± 0,238	0,048
Apical	Sm	5,42 ± 2,07	6,67 ± 3,85	0,269
	Em	5,40 ± 1,84	4,40 ± 1,78	0,074
	Am	7,92 ± 2,02	8,75 ± 1,66	0,226
	Em/ Am	0,716 ± 0,303	0,489 ± 0,129	0,018

DP= desvio padrão; Sm= onda de velocidade de pico sistólica; Em= onda de velocidade de pico da diástole precoce; Am= onda de velocidade de pico da diástole tardia; Em/ Am= relação entre as ondas Em e Am. Utilizado teste *t* pareado de Student. * N= 10 pacientes.

TABELA 10:

Valores do *strain rate* (SR) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras): comparação entre estabilidade e exacerbação em 12 pacientes com DPOC (unidade: s⁻¹).

SEGMENTO	Componente	Média ± DP		valor p
		Estáveis	Exacerbados	
Basal	Sistólico	-1,55 ± 0,23	-1,31 ± 0,19	0,004
	Diastólico inicial	2,91 ± 1,57	2,22 ± 0,97	0,142
	Diastólico final	2,34 ± 0,63	2,24 ± 1,11	0,772
Médio	Sistólico	-1,75 ± 0,34	-1,47 ± 0,22	0,017
	Diastólico inicial	2,51 ± 1,14	1,77 ± 0,68	0,003
	Diastólico final	2,55 ± 1,28	2,70 ± 0,84	0,737
Apical	Sistólico	-1,67 ± 0,39	-1,38 ± 0,32	0,009
	Diastólico inicial	2,47 ± 0,79	1,82 ± 1,26	0,205
	Diastólico final	2,51 ± 0,96	2,82 ± 0,59	0,345

DP= desvio padrão. Utilizado teste *t* de Student para amostras pareadas.

TABELA 11:

Valores do *strain* (ϵ) nos diversos segmentos da parede livre do VD (corte apical 4 câmaras): comparação entre estabilidade e exacerbação em 12 pacientes com DPOC (%)

SEGMENTO	Componente	Média \pm DP		valor p
		Estáveis	Exacerbados	
Basal	Sistólico	-21,14 \pm 3,63	-18,69 \pm 4,53	0,098
	Diastólico inicial	11,10 \pm 3,00	10,12 \pm 2,73	0,398
	Diastólico final	10,05 \pm 3,98	8,36 \pm 3,31	0,131
Médio	Sistólico	-26,18 \pm 5,45	-20,84 \pm 5,01	0,018
	Diastólico inicial	13,03 \pm 3,75	11,20 \pm 3,25	0,246
	Diastólico final	13,15 \pm 4,54	9,64 \pm 4,46	0,061
Apical	Sistólico	-21,91 \pm 5,06	-17,06 \pm 4,05	0,012
	Diastólico inicial	12,56 \pm 2,90	9,05 \pm 1,56	0,001
	Diastólico final	13,64 \pm 14,29	8,78 \pm 3,79	0,234

DP= desvio padrão. Utilizado teste *t* de Student para amostras pareadas.

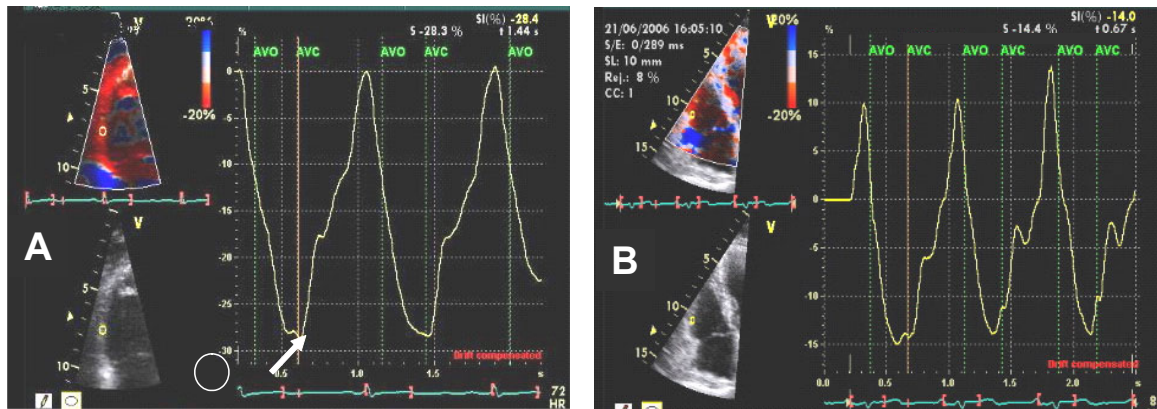


FIGURA 7: Comparação entre as medidas do *strain* sistólico no mesmo paciente em período estável (A) e exacerbado (B) .

Em ambos os períodos a área interrogada corresponde ao segmento médio da parede livre do VD. Em A strain sistólico médio -28,4% e em B -14%. AVO = abertura da valva pulmonar; AVC = fechamento da valva pulmonar

DISCUSSÃO

Devia ou não devia contar-lhe, por motivo de talvez. Do que digo, descubro, deduzo. Será, se? Apalpo o evidente? Trebusco. Será esse nosso desengonço e mundo o plano – intersecção de planos – onde se completam de fazer as almas?

Guimarães Rosa ¹¹⁷

5. DISCUSSÃO

5.1. PACIENTES ESTÁVEIS

A amostra foi composta de pacientes idosos, com predominância do sexo masculino, tabagistas ou ex-tabagistas pesados, portadores de DPOC pelos critérios GOLD e da SBPT. Todos os pacientes apresentaram algum sintoma de via aérea e um terço deles apresentou todos os sintomas (dispnéia, tosse, expectoração, chieira torácica), durante o período de estabilidade. Também ao exame físico, todos os pacientes apresentaram algum sinal de doença pulmonar: os sinais de hiperinsuflação, como redução do murmúrio vesicular, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e hipofonese de bulhas estiveram presentes respectivamente em 100%, 80% e 77% dos pacientes. Já os sinais clínicos sugestivos de hipertensão pulmonar e/ ou disfunção de VD não foram freqüentes: a hiperfonese de segunda bulha no foco pulmonar foi identificada em 27% dos pacientes estáveis, a hepatomegalia e/ ou o ingurgitamento jugular, em 20 % e o edema de membros inferiores, em apenas 10% deles. Embora as variáveis contínuas do exame físico tenham sido medidas em duplicata, as demais não o foram; apenas um observador registrou todas as informações.

Somente 13% dos pacientes estáveis negaram qualquer comorbidade e 57% deles informaram duas ou mais doenças concomitantes. Embora a presença de diabetes mellitus não tenha sido critério de exclusão, não houve nenhum diabético nesta amostra. Como a prevalência de doenças cardiovasculares é alta em diabéticos uma hipótese é de que possam ter sido excluídos pela concomitância das duas doenças.

O tratamento durante o período de estabilidade da DPOC envolveu a associação de broncodilatadores de longa duração e corticosteróides inalatórios para manutenção e broncodilatadores de curta duração para alívio em mais de 80% da amostra; somente 13% dos pacientes faziam uso de tiotrópio. Nove pacientes (30%) se encontravam em uso de baixas doses de corticosteróides sistêmicos e sete (23%), em uso de xantinas. Apesar de vários pacientes informarem a prática de algum exercício físico regular, apenas 20% estavam em programa formal de reabilitação pulmonar e 20% tinham prescrição de oxigênio domiciliar contínuo.

Pelos critérios do GOLD para classificação de gravidade da DPOC, 43% dos pacientes estáveis deste estudo pertenciam ao estágio II, 37% ao estágio III e 20% ao estágio IV. Daqueles pertencentes ao estágio II, somente um paciente tinha VEF₁ acima de 70% do previsto e quatro tinham VEF₁ acima de 60%. Dentre todos os pacientes estáveis, sete responderam à prova broncodilatadora, com aumentos de até 280 mL e 13% no VEF₁ e participaram do estudo por obedecerem a todos os critérios propostos para exclusão de asma como causa do distúrbio ventilatório. Além disso, a possibilidade remota de haver concomitância de DPOC e asma não pareceu ser causa de viés significativo no presente estudo¹⁰⁶. Comparados aos pacientes do grupo controle, os pacientes com DPOC estável não apresentaram diferença significativa na CVF em valor absoluto ($2,62 \pm 0,77$ l x $3,04 \pm 0,74$ l; $p= 0,202$) e em porcentagem do valor previsto ($77,6 \pm 18,9$ x $89,5 \pm 7,2$; $p= 0,112$), sugerindo que, em média, esta amostra não apresentou redução importante da CVF.

Nos pacientes estáveis do presente estudo, 53% tinham medidas de DAP dentro dos limites normais (iguais ou menores que 16 mm), 37% tinham aumento discreto (entre 16 e 20 mm) e somente em 10%, estes diâmetros foram iguais ou maiores que 20 mm. No

estudo de Chetty *et al.* (1982), DAP > 20 mm mostrou 95% de sensibilidade e 86% de especificidade para identificar PmAP > 20 mm Hg. No presente estudo, porém, não se observou correlação entre DAP e PsAP, mesmo se categorizada a PsAP (ponto de corte de 35 mm Hg), provavelmente por haver somente dois pacientes com DAP acima de 20 mm e por terem sido comparadas as estimativas ecocardiográficas da PAP sistólica e, não, à medida direta por cateterismo cardíaco⁶². Dois estudos prévios consideram que valores de IHT superiores a 38 identificam HAP de todas as etiologias e 36%, aquela associada à DPOC, com alta sensibilidade e especificidade^{62, 107}. Entretanto, no estudo atual, nenhum paciente apresentou índice hilorácico (IHT) superior a 32%, o que pode se dever à dificuldade de obtenção da medida da largura hilar (qualidade da radiografia, posicionamento adequado) e às características próprias da amostra (47% de pacientes com história prévia de pneumonia, tuberculose e/ ou ressecção pulmonar, o que poderia alterar a anatomia local). Apenas um paciente apresentou índice cardiorácico (ICT) acima de 50% e 37% apresentaram valores entre 44% e 49%. Nenhuma medida obtida a partir das radiografias de tórax desta amostra de pacientes com DPOC se correlacionou bem com qualquer dado ecocardiográfico de hipertensão pulmonar ou disfunção de VD. Nas diversas medidas radiológicas, o coeficiente da variação máximo interobservador foi de 5,6 e o intraobservador foi de 4,2%.

Quanto à avaliação eletrocardiográfica, 16 pacientes (53% do total) apresentaram ECG normal; 27% apresentaram apenas uma alteração, 13% apresentaram duas e 7%, mais de duas (um paciente com 3 e outro com 5 alterações). A frequência dos achados foi de 20% do total de pacientes para SAD, 20% para HVD, 13% para qrs, 10% para BRD e 10% para S₁Q₃. Considerado como variável binária no atual estudo, o ECG não se correlacionou com PsAP, velocidades ao Doppler pulsátil ou índices de deformação

miocárdica. Sabidamente desprovido de sensibilidade e especificidade suficientes para o diagnóstico de hipertensão pulmonar, o ECG é mais útil no prognóstico da HAP, o que não foi objetivo do presente estudo ^{48,108}. A concordância interobservadores foi moderada (94% pelo percentual de concordância e 62% pelo *Kappa*) ¹⁰².

Ao estudo ecocardiográfico convencional, as medidas do modo-M não demonstraram alterações significativas entre o grupo controle e grupo estável, indicando que esta modalidade é incapaz de diferenciar os dois grupos.

A função sistólica de VE esteve preservada em todos os grupos. À análise da função diastólica através do fluxo mitral, o encontro de relaxamento diastólico prolongado como padrão dominante é compatível com a faixa etária dos pacientes e não autoriza o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ¹⁰⁹.

O Doppler tecidual pulsátil foi utilizado para a medida das velocidades de pico (sistólico e diastólico inicial e final) do miocárdio nos segmentos basal, médio e apical da parede livre do ventrículo direito, com amostra de volume colocada na porção central do miocárdio. Em todos os casos do presente estudo, verificou-se a existência de um gradiente de velocidade base-ápice, com menores velocidades no ápice, com padrão já descrito na literatura e encontrado também no ventrículo esquerdo ⁶⁰.

O estudo da função regional longitudinal do VD demonstrou aumento significativo do strain sistólico no segmento médio em relação ao basal. Kowalski *et al.* (2001) verificaram que os índices de deformação miocárdica do VD apresentam comportamento inverso ao apresentado pelas velocidades, com aumento de suas medidas nos segmentos médio e apical ¹¹⁰. Outra possibilidade para explicar maiores

valores obtidos no segmento médio seria a angulação mais adequada do feixe ultrassônico nesta posição.

A deformação cardíaca é o resultado da interação complexa de forças contráteis intrínsecas e condições de carga aplicadas a um tecido com propriedades elásticas variáveis. Estes índices representam a forma mais robusta de avaliação da função sistólica, além de não dependerem da estimativa visual e serem não - invasivos⁶⁰.

A correlação negativa entre PsAP e função pulmonar (tanto ventilatória quanto de troca gasosa) foi confirmada no presente estudo, como em inúmeros outros⁹⁶. Houve também correlação moderada com o índice de Tei, a relação Em/ Am, o ϵ sistólico e diastólico inicial do segmento médio da parede livre do VD, sugerindo que estas variáveis (em especial o ϵ sistólico do segmento médio) possam ser valorizadas na impossibilidade de se estimar a PAP.

Embora fracas, as correlações entre o BNP e as velocidades Em e Sm em segmento médio da parede livre do VD foram significativas. Como a técnica do Doppler tecidual pulsátil é extremamente dependente da angulação e da movimentação dos tecidos adjacentes, o segmento médio do VD parece ser realmente o mais apropriado para obtenção destas medidas. Há estudos na literatura que relacionam a medida de Sm no anel tricúspide como determinante da função sistólica de VD, independentemente das pressões na artéria pulmonar¹¹¹. Como em alguns outros estudos, também neste, não houve correlação entre os níveis de BNP e função ventilatória ou PsAP⁷⁸. Em outros, no entanto, esta associação foi encontrada⁹⁶.

Na tentativa de verificar a existência de dados de fácil obtenção na clínica diária e que pudessem prever achados ecocardiográficos de interesse, procedeu-se à análise de

regressão. Foi encontrado um modelo envolvendo o índice de Tei como resposta e a saturação de oxigênio e o VEF₁ como variáveis explicativas (Quadro 4). A obstrução ao fluxo aéreo e o distúrbio de troca gasosa justificaram 44% das variações no índice de Tei, sendo que reduções de 1% na saturação de oxigênio ou de 100 mL no VEF₁ o aumentariam em 0,012 unidades. Embora o grau de dispnéia e de obstrução ventilatória tenham se correlacionado significativamente ao ϵ diastólico final do segmento basal, a associação foi fraca e a interpretação do significado real das alterações no strain diastólico ainda não está bem estabelecida ⁶⁰.

Pacientes com DPOC hospitalizados ou ambulatoriais têm prevalência e morbimortalidade por doenças cardiovasculares mais altas que a população normal^{114,115}. Como foram excluídos os portadores de doenças cardíacas identificadas, pois representariam um fator de confusão em relação às dosagens de BNP, a amostra do presente estudo foi muito selecionada em relação à população real com DPOC. Por outro lado, não foram realizados exames de exclusão suficientemente específicos para doença arterial coronariana (Ecocardiografia de stress, cintilografia miocárdica, cinecoronariografia) na maioria dos pacientes ¹¹²; assim, pode ter havido portadores de DAC na amostra que não foram identificados pelos exames realizados neste estudo.

Os pacientes que participaram durante a estabilidade e a exacerbação (12 pacientes) não diferiram daqueles que só participaram durante a estabilidade (18 pacientes), no que se refere aos dados basais - clínicos, laboratoriais, funcionais, radiológicos, eletro e ecocardiográficos. Quatro dos pacientes avaliados somente na estabilidade apresentaram episódios de exacerbação que não puderam ser incluídos no presente estudo: dois deles estavam fora da cidade na ocasião, outro foi internado e o quarto ultrapassou o prazo previsto para inclusão.

Considerando a gravidade dos portadores de DPOC na presente amostra, esperava-se realmente que houvesse diferenças quanto ao tabagismo, à função ventilatória e de troca gasosa e à P_sAP em relação ao grupo controle. Embora tenha havido diferenças entre pacientes estáveis e controles quanto às velocidades das ondas A e E da valva mitral e quanto ao SR sistólico do segmento médio, todas estas variáveis se encontram dentro dos limites normais, nos dois grupos.

5.2. PACIENTES ESTÁVEIS X EXACERBADOS

Não foi possível identificar diferenças entre estabilidade e exacerbação quanto aos sintomas e sinais coletados como variáveis binárias, pois esta forma de coleta somente identifica a presença ou não do dado, não, as suas variações de intensidade. Assim mesmo, o uso de musculatura acessória mostrou-se significativamente maior durante a exacerbação, nesta amostra. As frequências cardíaca e respiratória previsivelmente estiveram mais altas na exacerbação, assim como a saturação de oxigênio, mais baixa; provavelmente envolvendo múltiplos fatores além da exacerbação *per si* (alterações cardíacas, grau de perfusão periférica, hidratação, ansiedade, dentre outros).

O aumento encontrado nos níveis do BNP durante a exacerbação foi significativo e, embora não tenha havido correlação com os principais índices de deformação miocárdica, P_sAP , ou índice de Tei, a amostra teve poder superior a 90% na identificação desta diferença. Também a P_sAP foi significativamente maior durante a exacerbação e todos os valores da exacerbação foram iguais ou superiores aos da estabilidade, o que está de acordo com inúmeras publicações²⁵⁻²⁷. Estes dados sugerem que as duas medidas possam identificar alterações hemodinâmicas diferentes e eventualmente complementares da exacerbação, mas não correlacionadas.

O índice de Tei não mostrou diferença entre estabilidade e exacerbação neste estudo, provavelmente por que o tamanho da amostra foi insuficiente para identificar um aumento médio de 0,05; para tanto, seriam necessários 85 pacientes (com poder de 80% e nível de significância de 0,05).

Houve aumento significativo dos diâmetros medidos do VE durante a sístole e a diástole, na exacerbação, o que pode ser devido ao surgimento de movimentação assincrônica do septo interventricular, secundária à sobrecarga volumétrica do VD. A medida direta unidimensional do VD não foi diferente na estabilidade e na exacerbação, provavelmente pela limitação técnica do método. A função sistólica do VE, analisada pela FEVE, não se alterou significativamente. Também a função diastólica, analisada através do fluxo mitral, não se alterou nas duas situações.

O Doppler tecidual identificou redução significativa somente na relação Em/Am do segmento apical.

Na exacerbação, SR sistólico diminuiu significativamente em todos os segmentos da parede livre do VD e o ϵ sistólico, nos segmentos médio e apical. O SR diastólico inicial do segmento médio e o ϵ diastólico inicial apical também mostraram redução de valores. Embora o cálculo inicial da amostra do presente estudo não tenha sido feito em função dos índices de deformação miocárdica, o poder da amostra de 12 pacientes para identificar as todas as diferenças encontradas como significativas foi de 80 a 90%. Nenhum SR ou ϵ diastólico final mostrou diferença significativa entre as duas situações, mostrando que a deformação miocárdica medida durante a diástole é muito variável e parece ter valor duvidoso como parâmetro da função ventricular direita.⁶⁰

Considerando sua baixa prevalência durante exacerbações agudas não complicadas, não se excluiu sistematicamente o tromboembolismo venoso como causa da acentuação dos sintomas nos pacientes com DPOC, no presente estudo ¹¹³. No entanto, somente um paciente exacerbado deixou de apresentar purulência no dia da inclusão (mas veio a apresentá-la dois dias depois), privilegiando as infecções bacterianas como causa da exacerbação, como acontece em pacientes de maior gravidade ¹¹⁴. Todos eles foram tratados com antibióticos e corticosteróides sistêmicos, obtendo melhora subsequente.

A ordem de entrada no projeto não foi considerada: em 4 pacientes, as medidas foram realizadas primeiramente durante a exacerbação e, depois, durante a estabilidade, obedecendo ao tempo mínimo entre as duas medidas, previsto nos critérios de inclusão. Sabendo que a exacerbação pode piorar a qualidade de vida e a limitação funcional e que, subsequentemente, o paciente pode não mais retornar ao seu patamar clínico-funcional anterior ²⁶, desconsiderar a ordem em que estas medidas foram obtidas pode ter influenciado os resultados das dosagens de BNP e das variáveis ecocardiográficas, ou seja, a diferença entre exacerbação e estabilidade pode ter sido menor do que seria entre estabilidade e exacerbação. O menor intervalo de tempo entre as medidas de BNP e das variáveis ecocardiográficas, nos quatro pacientes incluídos primeiramente durante a exacerbação, foi de 42 dias (32 dias após a estabilização clínica dos sintomas); em cerca de 25% das exacerbações, esse tempo seria insuficiente para a recuperação funcional ^{33, 101}. No entanto, a possibilidade de redução funcional e de qualidade de vida é mais importante em exacerbações mais graves e mais frequentes ²⁶; neste estudo, somente três pacientes apresentaram exacerbações consideradas graves (com necessidade de hospitalização). Esses fatores tenderiam a reduzir a diferença

encontrada; assim, poderíamos ter obtido valores maiores de diferenças significativas e entre mais variáveis, na ausência deles.

De acordo com as observações do presente estudo e de outros trabalhos, houve elevação dos níveis de BNP e da PsAP durante a exacerbação da DPOC⁹⁶. No entanto, de acordo com os nossos conhecimentos, estão sendo descritas pela primeira vez as reduções dos índices de deformação miocárdicas durante a exacerbação da DPOC, em pacientes sem cardiopatia prévia conhecida. Estes novos parâmetros ecocardiográficos poderão se constituir em indicadores não-invasivos e mais acurados que os disponíveis atualmente das alterações da hemodinâmica cardiovascular durante os episódios de exacerbação aguda da DPOC.

Futuros estudos longitudinais, incluindo um maior número de pacientes, poderão determinar as implicações prognósticas destes indicadores no contexto da DPOC.

CONCLUSÃO

Se sim, a “vida” consiste em experiência extrema e séria; sua técnica – ou pelo menos parte – exigindo o consciente alijamento, o despojamento, de tudo o que obstrui o crescer da alma, o que a atulha e soterra?

*Guimarães Rosa*¹¹⁷

6. CONCLUSÕES

Em relação à amostra de portadores de DPOC estudada, podemos concluir que:

- Durante os episódios de exacerbação aguda da DPOC, ocorreram alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais, caracterizadas por elevação da PsAP e dos níveis de BNP, em relação ao período de estabilidade.
- Os índices de deformação miocárdica, em especial o *strain rate* e *strain* sistólicos dos segmentos médio e apical, mostraram redução significativa, durante o período de exacerbação, traduzindo de forma robusta as alterações na função regional do ventrículo direito.
- A função pulmonar ventilatória e de troca gasosa, representadas pelo VEF₁ e pela saturação de oxigênio, determinaram 44% das variações do índice de Tei.
- O índice de Tei não se mostrou útil como marcador das alterações hemodinâmicas ocorridas na exacerbação e não mostrou boa correlação com índices de deformação miocárdica do ventrículo direito.
- Não houve boa correlação entre os níveis de BNP, os dados clínicos, funcionais, radiológicos e a estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar, o índice de Tei, as velocidades ao Doppler tecidual e os índices de deformação miocárdica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Eu, porém, era um perquiridor imparcial, neutro absolutamente. O caçador de meu próprio aspecto formal, movido por curiosidade, quando não impessoal, desinteressada; para não dizer o urgir científico. Levei meses.

.....
Desde aí, comecei a procurar-me – ao eu por detrás de mim – à tona dos espelhos, em sua lisa funda lâmina, em seu lume frio.

Guimarães Rosa ¹¹⁷

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Estilo Vancouver ¹¹⁶)

1. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932-46.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated: Nov 2006. Disponível em: URL:<<http://www.goldcopd.com>>. [2007 jun 1].
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax.* 2004; 59 (Suppl. 1): S1-S52.
4. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW, for the ISOLDE Study Investigators. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664.
5. Szilazi M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J. Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Pathol Oncol Res.* 2006; 12 (1): 52-60
6. Oliveira JA, Jardim JR, Rufino R. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol.* 2000; 26: S1 -S52.

7. Gan WG, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
8. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62: 515 -20.
9. Andreas S, Anker SD, Scalon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 3618-24.
10. Bolton CE, Ionescu AA, Shiel KM, Petit RJ, Edwards PH, Stone MD *et al.* Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (12): 1286-93.
11. Ouellette DR. The answer is fifteen percent: what is the question? *Chest* 2004; 125(1): 3-5.
12. Barnes PJ, Kleinert S. COPD - a neglected disease. *Lancet* 2004; 364:564-565.
13. Menezes AMB, Perez-Padilha R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdívia G *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin America cities: a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
14. Tálamo C, Oca MM, Halbert R, Perez-Padilha R, Jardim JRB, Muiño A *et al.* Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131: 60-7.

15. Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC – 2004. *J Br Pneumol.* 2004; 30: S1 – S42.
16. Vestbo J. Chronic cough and phlegm in young adults: should we worry? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 2-3.
17. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow-up study of general population. *Thorax* 2006; 61: 935-9.
18. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E *et al.* Not 15 but 50% of smokers develop COPD? – Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97: 115-22.
19. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, *et al.* Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Cohort of Young Adults According to the Presence of Chronic Cough and Phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32-39.
20. Anthonisen NR, Manfredi J, Ware CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
21. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang C, Yates J, Fisher T *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91.

22. Szafransky W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S *et al.* Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
23. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A *et al.* Combined salmeterol and fluticasona in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
24. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62: 198-199.
25. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-1238.
26. . Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
27. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA *et al.* Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2007; 131: 20-28.
28. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 137-141.
29. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients

- with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-164.
30. Papi A, Cinzia MB, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G *et al.* Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114-21.
 31. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C *et al.*, Antibiotic treatment of exacerbation of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
 32. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R *et al.* Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-67.
 33. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC *et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence of COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 537-34.
 34. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P *et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37-43.
 35. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bilello JA, Hagan GW *et al.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006. 174: 867-74.

36. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
37. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H *et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl): 40S-47S.
38. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 20-2.
39. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducloné A *et al.* "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219-24.
40. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-22.
41. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
42. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A *et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
43. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD. Is it a distinct disease? *Chest* 2005; 127 (5): 1480-2.

44. Girgis RE, Mathai SC. Pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med* 2007; 28 (1): 219-32.
45. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605-9.
46. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and cor pulmonale. *Chest* 2006; 130: 326-33.
47. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 338- 41.
48. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guideline. *Chest* 2004; 126: 14S- 34S.
49. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G *et al.* Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794-2800.
50. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastieri F, Rapiti E, Nardecchia B *et al.* Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale, a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99: 1600-1605.
51. Chin KM, Kim HS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 13 –18.

52. Guarracino F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Lapolla F, Vullo C *et al.* Right ventricular failure: physiology and assessment. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 307-12.
53. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary artery hypertension. The key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836-43.
54. Takakura M, Harada T, Fukuno H, Okushi H, Tanigushi T, Sawada S *et al.* Echocardiographic detection of occult cor pulmonale during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography* 1999; 16: 127-134.
55. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricle systolic pressure by Doppler ultrasound. *Circulation* 1984, 70; 657-62.
56. Kircher BJ, Himelmann RB, Schiller MB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990; 66:493-6.
57. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 735-40.
58. Tei C, Dujardin KS, Hodge D, Bailey KR, McGoon MD, Tajik J *et al.* Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.

59. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2125-32.[abstract]
60. Pena JLB. Alterações sequenciais da deformação miocárdica longitudinal e radial (*strain/ strain rate*) e das velocidades do Doppler tecidual pulsado em neonatos normais. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2005.
61. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1334-1342.
62. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D’Orazio S, D’Angelli I. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006; 268-75.
63. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease and right heart. *Chest* 2004; 126 (4): 1330- 6.
64. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998; 333 (5): 321-8.
65. de Denuis S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. The versatile neurohormone. *Chest* 2004; 125: 652-68.
66. Tang WHW. B-type natriuretic peptide: a critical review. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 48- 52.

67. Topol EJ. Nesiritide – not verified. *N Engl J Med* 2005; 353 (2): 113-6.
68. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kasanegra R, Clopton P, Gardetto N *et al.* Utility of brain natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141(3): 367-74.
69. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TW, Wilson PWF. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
70. Nakamura M, Endo II, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002; 87(2): 131-5.
71. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCab CH *et al.* The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2001; 345(14): 1014-21.
72. Anand I, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107(9): 1278-83.
73. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q *et al.* B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39(2): 131-8.

74. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl.4): S13- S19.
75. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TJ, Espiner EA, Nicholls NG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
76. Januzzi JL, Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S Chae CU *et al.* Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166: 315-20.
77. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T *et al.* Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10(3): 198-204.
78. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P *et al.* Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 3004-10.
79. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, Dusser D. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest*. 2001; 120(6):2047-50.
80. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2):202-9.

81. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med.* 1999; 93(7):507-14.
82. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH *et al.* Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta.* 2000; 301(1-2):19-30.
83. Davis M, Espiner EA, Yandle T, Richards G, Town I, Neill A *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
84. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1):202-8.
85. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, Behr J. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(4):360-5.
86. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102(8):865-70.
87. Wiedemann R, Ghofrani HA, Weissmann N, Schermuly R, Quanz K, Grimminger F *et al.* Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1130-6.

88. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2003;22(4):649-53.
89. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen *et al.* Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2001; 86(5):1193-6.
90. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(1):180-4.
91. Ben TA, Paret G, Sela BA, Blau H, Hegesh J, Efrati O *et al.* N-terminal pro B-type natriuretic peptide (N-BNP) levels in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007. 42 (8): 699- 703.[abstract]
92. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M *et al.* Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (7): 744- 50.
93. Müller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Schindler C *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J.* 2006;151(2):471-7.
94. Rutten FH, Cramer MJ, Zuithoff NP, Lammers JW, Verweij W, Grobbee DE *et al.* Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9(6-7):651-9.

95. Piperno D, Pacheco Y, Hosni R, *et al.* Increased plasma levels of atrial natriuretic factor, renin activity, and leukotriene C4 in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 104(2):454-459.
96. Bozkanat E, Toskoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 537-44.
97. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83: 529-33.
98. Skwarski K, Lee M, Turnbull L, MacNee W. Atrial natriuretic peptide in stable and decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48: 730-5.
99. Celli BR, Snider GL, Heffner J, Timp B, Ziment I, Make B *et al.* Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (Suppl): S77-S120.
100. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H *et al.* Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
101. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.

102. Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG. Practical statistics for medical research. 1991. 1st ed. London: Chapman & Hall, 1991. p. 403-6.
103. Campbell MJ, Machin D. Medical statistics: a commonsense approach. 2nd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1993; 156-157.
104. Chou TC, Knilans TK. Eletrocardiography in clinical practice – adult and paediatric. Ed 4. Philadelphia. WB Saunders, 1996. p.281.
105. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 327 (8476): 307-10.
106. Gross NJ. Outcome measures in COPD. Are we schizophrenic? Chest 2003. 123 (5): 1325- 7.
107. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, Horwitz S, Galland F. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. Chest. 1975;68(1):28-31
108. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary artery hypertension, Clin Chest Med 2007; 28 (1): 59- 73.
109. Chula ED. Estudo clínico-epidemiológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em idosos hospitalizados. [tese]. Belo Horizonte. Universidade Federal de Minas Gerais. 2004.

110. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F *et al.* Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-97.
111. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, López-Candales A. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography*. 2006 Oct;23(9):750-5.
112. Gontijo RV. Comparação da adequação das indicações de cinecoronariografias diagnósticas eletivas entre os sistemas de saúde público e privado no estado de Minas Gerais. [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2006.
113. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, Perrier A. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007; 62(2):121-5.
114. Soler N, Agustí C, Angrill J, De la Bellacasa JP, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 29- 35.
115. Sin DD. Why are patients with COPD at increased risk of CV disease? *Circulation* 2003; 107:1514-9.
116. References/ Bibliography Vancouver Style. Disponível em: URL: <<http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.html>>. [2007jan 2].

117. Rosa JG. O espelho. In: Rosa, JG. Primeiras estórias. ed 25. Rio de Janeiro (RJ): Nova Fronteira; 1988. p. 65- 72.

ANEXOS

Se nunca atentou nisso, é porque vivemos de modo incorrigível, distraídos das coisas mais importantes. E as máscaras moldadas nos rostos? ... Não se esqueça, é de fenômenos sutis que estamos tratando.

*Guimarães Rosa*¹¹⁷

ANEXO 1

**Avaliação clínico- laboratorial do paciente
Projeto BNP x ECO na DPOC (estável x exacerbada)**

ESTÁVEL**Nº**

Data de entrada :/ /	Registro:	Contato:
Nome:		
Data de nascimento: /..... /	(Idade: anos)	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Dados de História Clínica		
Tabagismo <input type="checkbox"/> Não fumante <input type="checkbox"/> Ex-fumante de maços-ano; parou há anos. <input type="checkbox"/> Fumante atual de maços-ano e cigarros/dia		
Dispnéia atual: <i>MMRC (Modified Medical Research Council)</i> <input type="checkbox"/> Grau 0: Dispnéia ao realizar exercícios intensos. <input type="checkbox"/> Grau 1: Dispnéia apressando o passo ou subindo escadas ou ladeiras. <input type="checkbox"/> Grau 2: Caminhar no plano mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à dispnéia ou parar a marcha p/ respirar quando andando no plano no próprio ritmo. <input type="checkbox"/> Grau 3: Parar a marcha por mais vezes p/ respirar andando por 100 metros ou após poucos minutos andando no plano. <input type="checkbox"/> Grau 4: A dispnéia impede a saída de casa ou exige ajuda para vestir-se, despir-se ou tomar banho.		
Dispnéia prévia <input type="checkbox"/>	DPN <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Ortopnéia <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
		Fadiga <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
Tosse <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente		<input type="checkbox"/> Atual <input type="checkbox"/> Pgressa
Expectoração <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente		<input type="checkbox"/> Atual <input type="checkbox"/> Pgressa
Chieira torácica <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente		<input type="checkbox"/> Atual <input type="checkbox"/> Pgressa
Edema de mmii <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente		<input type="checkbox"/> Atual <input type="checkbox"/> Pgresso
História pgressa de importância		
Tratamento atual:		
Reabilitação pulmonar	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Corticosteróide sistêmico:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Corticosteróide inalatório:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Beta ₂ agonista de longa:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Teofilina:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Tiotrópio:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Oxigenoterapia domiciliar contínua	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Para alívio:		
Outros:		

Exame clínico					
Peso: kg		Altura: m		IMC: kg/m ²	
1	PAS mmHg	PAD..... mmHg	Oximetria..... %	FC bpm	FR irpm
2	PAS..... mmHg	PAD..... mmHg	Oximetria..... %	FC bpm	FR irpm
\bar{x}	PAS mmHg	PAD mmHg	Oximetria %	FC bpm	FR irpm
Aparelho respiratório:			Aparelho cardiovascular		
Cianose	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Impulsões em BEE	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes
↑ ∅ AP	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Hipofonese de bulhas	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Uso de mm. Acessória	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	↑ P2	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Retração costal	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	sopros	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes
↑ T. expiratório	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Edema de mmii	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
↓ MV	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Ingurgitamento jugular	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Sibilos	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes	Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Crepitações	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes	Refluxo hépato-jugular	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Observações					

Exames de laboratório				
Exame	Data		Local	Resultado
Creatinina (mg/ dl)			<i>Laboratório Núcleo de Assistência Hematológica Hospital Semper</i>	
BNP (pg/mL)	EST		<i>Laboratório Núcleo de Assistência Hematológica Hospital Semper</i>	

Nome:	
EST	Nº

Espirometria		Data	
	Previsto	Encontrado (pós-BD)	% do previsto
CV (L) <i>Capacidade Vital Lenta</i>			
CVF (L) <i>Capacidade Vital Forçada</i>			
VEF ₁ (L/s) <i>Volume Expiratório Forçado do primeiro segundo</i>			
VEF ₁ / CVF % <i>Índice de Tiffeneau</i>			
Observações			

Radiografia de tórax		Data	
Sinais de hipertensão arterial pulmonar	Presente	Ausente	Valor
Diâmetro do ramo descendente da a. pulmonar > 20 mm			
Largura hilar > 11			
Índice hilitorácico > 0,35			
Índice cardiorácico > 0,48			

ECG		Data	
Sinais de disfunção de VD	Presente	Ausente	Duvidoso
Eixo de P $\geq +90^{\circ}$			
S ₁ S ₂ S ₃			
S ₁ Q ₃			
BRD			
SVD			
R dominante (V ₁ a V ₂) + rS (V ₅ a V ₆)			
Rs (V ₁) + R persistente (V ₁ a V ₆)			
Baixa voltagem do QRS			

ANEXO 2

Avaliação clínico - laboratorial do paciente Projeto BNP x ECO na DPOC (estável x exacerbada)	
EXACERBADA	Nº

Identificação	
Data de entrada :/ /	Registro: _____
Nome: _____	
Dados de História Clínica	
Início dos sintomas: / /	Início do tratamento: / /
Dispnéia atual: <i>MMRC (Modified Medical Research Council)</i>	
<input type="checkbox"/> Grau 0: Dispnéia apenas para exercícios intensos.	
<input type="checkbox"/> Grau 1: Dispnéia apressando o passo ou subindo escadas ou ladeiras.	
<input type="checkbox"/> Grau 2: Caminhar no plano mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à dispnéia ou parar a marcha p/ respirar quando andando no plano no próprio ritmo.	
<input type="checkbox"/> Grau 3: Parar a marcha por mais vezes p/ respirar andando por 100 metros ou após poucos minutos andando no plano.	
<input type="checkbox"/> Grau 4: A dispnéia impede a saída de casa ou exige ajuda para vestir-se, despir-se ou tomar banho.	
Expectoração <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Tosse <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
Purulência <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Chieira torácica <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
Edema de mmii <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Dor torácica <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
Local de tratamento: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Ambulatório	
Tratamento instituído: 	
Observações 	

Exame clínico					
1	PAS mmHg	PAD..... mmHg	Oximetria..... %	FC bpm	FR irpm
2	PAS..... mmHg	PAD..... mmHg	Oximetria..... %	FC bpm	FR irpm
\bar{x}	PAS mmHg	PAD mmHg	Oximetria %	FC bpm	FR irpm
Aparelho respiratório:			Aparelho cardiovascular		
Cianose	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Impulsões em BEE	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes
↑ Ø AP	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Hipofonese de bulhas	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Uso de mm. Acessória	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	↑ P ₂	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Retração costal	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	B ₃ / B ₄	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes
↑ T. expiratório	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	sopros	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes
↓ MV	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	Edema de mmii	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Sibilos	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes	Ingurgitamento jugular	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Crepitações	<input type="checkbox"/> Presentes	<input type="checkbox"/> Ausentes	Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
			Refluxo hépato-jugular	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Observações					

Exames de laboratório				
Exame	Data		Local	Resultado
BNP (pg/mL)	EXA		Laboratório Núcleo de Assistência Hematológica Hospital Semper	

ANEXO 3

Avaliação do paciente			
Projeto BNP x DPOC (estável x exacerbado)			
Grupo	CONT	Nº	

Identificação			
Data de entrada : / /		Registro:	
Nome:			
Data de nascimento: /..... /		Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Dados de História Clínica			
Tabagismo <input type="checkbox"/> Não fumante <input type="checkbox"/> Ex-fumante de maços-ano; parou há anos. <input type="checkbox"/> Fumante atual de maços-ano e cigarros/dia			
Dispnéia atual <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente		<input type="checkbox"/> Prévía: DPN <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Atual: Ortopnéia <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente Fadiga <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
<u>MMRC (Modified Medical Research Council)</u> <input type="checkbox"/> Grau 0: Dispnéia apenas para exercícios intensos. <input type="checkbox"/> Grau 1: Dispnéia apressando o passo ou subindo escadas ou ladeiras. <input type="checkbox"/> Grau 2: Caminhar no plano mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à dispnéia ou parar a marcha p/ respirar quando andando no plano no próprio ritmo. <input type="checkbox"/> Grau 3: Parar a marcha por mais vezes p/ respirar andando por 100 metros ou após poucos minutos andando no plano. <input type="checkbox"/> Grau 4: A dispnéia impede a saída de casa ou exige ajuda para vestir-se, despir-se ou tomar banho.			
Tosse <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente		Expectoração <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
Chieira torácica <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente		Edema de mmii <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
História pregressa de importância			
Tratamento atual:			

Exame clínico				
Peso: kg		Altura: m		IMC: kg/m ²
1	PAS mmHg	PAD mmHg	Oximetria..... %	FC bpm
2	PAS mmHg	PAD mmHg	Oximetria..... %	FC bpm
\bar{x}	PAS mmHg	PAD mmHg	Oximetria..... %	FC bpm
Aparelho respiratório:		Aparelho cardiovascular		
Cianose	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Impulsões em BEE	<input type="checkbox"/> Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes	
↑ ∅ AP	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Hipofonese de bulhas	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
Uso de mm. Acessória	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	↑ P ₂	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
Retração costal	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	sopros	<input type="checkbox"/> Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes	
↑ T. expiratório	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Edema de mmii	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
↓ MV	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	Ingurgitamento jugular	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
Sibilos	<input type="checkbox"/> Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes	Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
Crepitações	<input type="checkbox"/> Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes	Refluxo hépato-jugular	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente	
Observações				

Exames de laboratório			
Exame	Data	Local	Resultado
Creatinina (mg/ dL)			
BNP (pg/ mL)	CONT	Laboratório Núcleo de Assistência Hematológica Hospital Semper	

Grupo	CONT	Nº	
--------------	-------------	-----------	--

Espirometria			Data
Variáveis	Previsto	Encontrado (pós-BD)	% do previsto
CV (L) <i>Capacidade Vital Lenta</i>			
CVF (L) <i>Capacidade Vital Forçada</i>			
VEF ₁ (L/s) <i>Volume Expiratório Forçado do primeiro segundo</i>			
VEF ₁ / CVF % <i>Índice de Tiffeneau</i>			
Observações			

Radiografia de tórax			Data	
Variáveis	Presente	Ausente	Duvidoso	
Sinais de bronquite crônica				
Espessamento de paredes brônquicas e/ ou acentuação da trama broncovascular				
Sinais de enfisema				
Rebaixamento diafragmático				
Aumento do espaço retroesternal				
Aumento na altura do pulmão				
Sinais de hipertensão arterial pulmonar				
Diâmetro do ramo descendente da a. pulmonar > 20 mm				
Largura hilar > 11				
Índice tóraco-hilar > 35				
Índice cardio-torácico > 48				

ANEXO 4

PREVISTOS BRASILEIROS 2006Pereira CAC *et al.* - Espirometria em adultos 2006

SEXO MASCULINO (idade de 25 a 86 anos)		
CVF	=	estatura x 0,0517 – idade x 0,0207 – 3,18 <i>(Limite inferior = previsto – 0,90)</i>
VEF₁	=	estatura x 0,0338– idade x 0,0252– 0,789 <i>(Limite inferior = P – 0,76)</i>
VEF₁/ CVF	=	120,3-estatura x 0,175– idade x 0,197 <i>(Limite inferior = P – 7,6)</i>

SEXO FEMININO (idade de 20 a 85 anos)		
CVF	=	estatura x 0,0441 – idade x 0,0189 – 2,848 <i>(Limite inferior = previsto – 0,64)</i>
VEF₁	=	estatura x 0,0314– idade x 0,0203 – 1,353 <i>(Limite inferior = P – 0,61)</i>
VEF₁/ CVF	=	111,5-estatura x 0,14– idade x 0,158 <i>(Limite inferior = P – 8,5)</i>

ANEXO 5

 <p>LabUniversityTM www.LabUniversity.org</p>	 <p>BIOSITE[®] NEW DIMENSIONS IN DIAGNOSIS[®]</p>
<h2>Continuing Education Certificate of Completion for e-learning courses</h2>	
<p>This is to certify that</p> <p>Claudia Myriam Amaral Botelho</p>	
<p>Has successfully completed the following LabUniversity on-line course</p>	
<p>Triage BNP Test On-Line Course 03/29/06</p>	
<p>This program is approved for 1 credit.</p>	
<p>California Division of Laboratory Science Provider # 0199 Florida Board of Clinical Laboratory Personnel Course # 20-99214 P.A.C.E.[®] Program # 529-210-03 Valid when signature and P.A.C.E.[®] seal are present.</p>	
 _____ Cyril M. Hetsko, MD, FACP, COLA, Chief Medical Officer	
<small>COLA / 3881 Broken Land Parkway, Suite 200 / Columbia, MD 21046 P.A.C.E.[®] / American Society for Clinical Laboratory Science / 6701 Democracy Blvd, Suite 300 / Bethesda, MD 20817</small>	

ANEXO 6

PROTOCOLO ECO - BNP

DADOS GERAIS

Fita |_____| Numex |_____| Data do exame |__/_/_____|

Nome

|_____|

Data de nascimento |__/_/_____| Idade (anos) |_____|

Peso (kg) |_____| Altura (cm) |_____| SC (m²) |_____|

Grupo |__| 0- Não exacerbado 1- Exacerbado 2- Controle

DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

ECO MODO M (mm)

Ao |_____| AE |_____| VD |_____| DsVE |_____| DdVE |_____|

SIV |_____| PpVE |_____| SIVPpVE |_____| VDF |_____| VSF |_____|

FEVE (%) (Teichholz) |_____| ΔD (%) |_____| DVCI (cm) |_____|**DOPPLER EM CORES, PULSÁTIL E TECIDUAL**

Onda E (m/s) |_____| Onda A (m/s) |_____| EA |_____| TDEms |_____|

IT (insuficiência tricúspide) |_____| 0- ausente 1- discreta 2- moderada 3- importante

VEL PICO IT (cm/s) |_____| PsAP (mm Hg) |_____|

ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA DO VD(Tei):

a IPM |_____| b IPM |_____| abb IPM |_____|

PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO DIREITO (VD) - 4 câmaras*(s= sistólico; id= diastólico inicial; fd= diastólico final)*

DOPPLER TECIDUAL (cm/s)	S - STRAIN (%)	SR - STRAIN RATE (s⁻¹)	SEGMENTO
Sm0 _____	Ss0 _____ _____ _____ Sid0 _____ _____ _____ Sfd0 _____ _____ _____	SRs0 _____ _____ _____ SRid0 _____ _____ _____ SRfd0 _____ _____ _____	Basal (0)
Em0 _____			
Am0 _____			
EmAm0 _____			
Sm1 _____	Ss1 _____ _____ _____ Sid1 _____ _____ _____ Sfd1 _____ _____ _____	SRs1 _____ _____ _____ SRid1 _____ _____ _____ SRfd1 _____ _____ _____	Medial (1)
Em1 _____			
Am1 _____			
EmAm1 _____			
Sm2 _____	Ss2 _____ _____ _____ Sid2 _____ _____ _____ Sfd2 _____ _____ _____	SRs2 _____ _____ _____ SRid2 _____ _____ _____ SRfd2 _____ _____ _____	Apical (2)
Em2 _____			
Am2 _____			
EmAm2 _____			

ANEXO 7

UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP
------	--

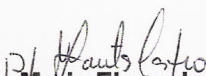
Parecer nº. ETIC 223/07

**Interessado(a): Profa. Maria da Consolação Vieira Moreira
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de junho de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Níveis de peptídeo natriurético do tipo B e ecocardiografia na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica estável e exacerbada**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP-UFMG**

ANEXO 8

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto

Níveis de Peptídeo Natriurético do tipo B e índices de deformação miocárdica (*strain/ strain rate*) na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica estável e exacerbada.

Instituições envolvidas

Este projeto será desenvolvido no Ambulatório Bias Fortes da Faculdade de Medicina da UFMG, Ambulatório de DPOC (pertencente ao SEDT de Pneumologia e Cirurgia Torácica).

Descrição do projeto de pesquisa

Introdução

Você já ficou sabendo que é portador de um problema de saúde chamado Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, que é uma dificuldade na passagem de ar pelos seus brônquios, por causa do cigarro. É ela que causa o cansaço (ou falta de ar) que você sente. Essa doença também pode levar a um aumento de pressão nos vasos sanguíneos do seu pulmão e sobrecarregar o coração. Durante o período em que há aumento dos sintomas (tosse, secreção amarelada, cansaço), esta sobrecarga pode ser maior. Atualmente, só podemos ter certeza se isso está ou não acontecendo, por meio de exames mais caros e mais difíceis de conseguir (como o ecocardiograma) ou exames mais agressivos (como o cateterismo cardíaco, raramente feito).

Hoje, você está sendo convidado para participar de um estudo que quer avaliar se uma determinada substância que existe no seu organismo, chamada BNP, pode ser útil para nos informar dessas diferenças de maneira mais simples.

Procedimentos

Para isso, precisaremos medir essa substância, o BNP, no seu sangue. Os resultados dos exames que você vem fazendo (provas de função pulmonar, radiografias, eletrocardiograma, Ecocardiograma) e os dados da sua história também serão anotados.

Riscos e desconfortos

Os riscos são aqueles de uma coleta comum de sangue, que você já conhece como é: pode doer um pouquinho pra colher, o lugar pode ficar dolorido ou um pouquinho arroxeadado, o sangue pode custar um pouco a parar de sair. Isso tudo pode ser evitado se você apertar o local depois da punção.

Benefícios

Talvez este exame não traga uma vantagem imediata pra você, mas poderá estar ajudando muito na procura de um cuidado melhor pra você e todas as outras pessoas que têm a mesma doença.

Participação voluntária

Você só vai participar do estudo se quiser, ou seja, a sua participação é **voluntária**. Além disso, você pode desistir a qualquer hora e, mesmo assim, o seu tratamento não vai sofrer qualquer prejuízo. Você pode nos perguntar tudo que quiser saber sobre o estudo, que estaremos prontas a lhe responder.

Confidencialidade

Toda informação sobre o seu caso é **confidencial** (será guardada em segredo com o pesquisador, só com um número, ou seja, você jamais será identificado). Os resultados da pesquisa serão publicados em forma de texto, gráficos e tabelas em revistas médicas que não identificam o indivíduo.

Se você, por qualquer motivo, ainda quiser mais alguma informação, esclarecer alguma dúvida ou fazer alguma reclamação, você pode nos procurar. **Ambulatório Bias Fortes:** Dra. Cláudia Myriam Amaral Botelho – Telefone: 3248 95 34 (também: 3241 44 54, 9128 44 25). Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira – Telefone: 3248 9901.

COEP – UFMG: 3499 45 92.

Se você concordar, assine abaixo.

Data: ___ / ___ / _____

Assinaturas:

Assinatura do voluntário ou responsável

Assinatura do entrevistador/ responsável

Assinatura da testemunha

Disse.

Se me permite, espero, agora, sua opinião, mesma, do senhor, sobre tanto assunto. Solícito os reparos que se digne dar-me, a mim, servo do senhor, recente amigo, mas companheiro no amor da ciência, de seus transviados acertos e de seus esbarros titubeados. Sim?

*Guimarães Rosa*¹¹⁷