



# Influência da distribuição do enfisema nos parâmetros de função pulmonar em pacientes com DPOC

Helder Novais e Bastos<sup>1,2,3</sup>, Inês Neves<sup>1</sup>, Margarida Redondo<sup>1</sup>, Rui Cunha<sup>4,5</sup>, José Miguel Pereira<sup>4,5</sup>, Adriana Magalhães<sup>1</sup>, Gabriela Fernandes<sup>1,5</sup>

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.
2. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde – ICVS –, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal.
3. Laboratório Associado ICVS/3B's, Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde e Grupo de Investigação em Biomateriais, Biodegradáveis e Biomiméticos, Braga/Guimarães, Portugal.
4. Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.
5. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Recebido: 14 junho, 2015.

Aprovado: 4 novembro, 2015.

Estudo realizado no Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto que a distribuição do enfisema tem na gravidade clínica e funcional em pacientes com DPOC. **Métodos:** A distribuição do enfisema foi analisada em pacientes com DPOC, que foram classificados de acordo com um sistema de classificação visual de cinco pontos a partir de achados de TC de tórax. Avaliou-se a influência do tipo de distribuição do enfisema na apresentação funcional e clínica da DPOC. Hipoxemia após o teste da caminhada de seis minutos (TC6) foi também avaliada e a distância percorrida (DTC6) foi determinada. **Resultados:** Foram incluídos 86 pacientes. A média de idade foi de  $65,2 \pm 12,2$  anos, 91,9% eram homens, e todos menos um eram fumantes (média de carga tabágica,  $62,7 \pm 38,4$  anos-maço). A distribuição do enfisema foi categorizada como obviamente predominante no pulmão superior (tipo 1), em 36,0% dos pacientes; levemente predominante no pulmão superior (tipo 2), em 25,6%; homogêneo entre o pulmão superior e inferior (tipo 3), em 16,3%; e levemente predominante no pulmão inferior (tipo 4), em 22,1%. A distribuição do enfisema do tipo 2 foi associada a menores valores de  $VEF_1$ , CVF, relação  $VEF_1/CVF$  e DLCO. Em comparação com os pacientes do tipo 1, os do tipo 4 apresentaram maior probabilidade de ter  $VEF_1 < 65\%$  do previsto (OR = 6,91, IC95%: 1,43-33,45;  $p = 0,016$ ), DTC6 < 350 m (OR = 6,36, IC95%: 1,26-32,18;  $p = 0,025$ ), e hipoxemia após o TC6 (OR = 32,66, IC95%: 3,26-326,84;  $p = 0,003$ ). Os pacientes do tipo 3 tiveram uma relação VR/CPT maior, embora sem diferença significativa. **Conclusões:** A gravidade da DPOC parece ser maior nos pacientes do tipo 4, e os do tipo 3 tendem a apresentar maior hiperinsuflação. A distribuição do enfisema pode ter um impacto importante nos parâmetros funcionais e deve ser considerada na avaliação de pacientes com DPOC.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema pulmonar; Testes de função respiratória; Tomografia computadorizada por raios X.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar conhecida como a DPOC é caracterizada por uma limitação ao fluxo aéreo persistente que é geralmente progressiva, que consiste em uma combinação de doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema).<sup>(1)</sup> Há cada vez mais evidências que sugerem que distinguir diferentes perfis fenotípicos de pacientes com DPOC tem implicações prognósticas e terapêuticas.<sup>(2-4)</sup> Na verdade, os pacientes com DPOC e enfisema confirmado têm um comprometimento da função pulmonar mais grave, inflamação das vias aéreas mais intensa e possivelmente deficiência extrapulmonar mais importante do que aqueles sem enfisema.<sup>(2,5,6)</sup> A hiperinsuflação pulmonar causada pela perda de retração elástica pulmonar tem sido associada a limitações na capacidade funcional desses pacientes.<sup>(7,8)</sup> Além disso, a destruição da membrana alveolocapilar no enfisema é responsável por hipoxemia mais profunda.<sup>(9)</sup>

Os avanços na digitalização e em programas de processamento de imagens na TC têm permitido a medição precisa da extensão das áreas de baixa

atenuação correspondentes ao enfisema. Em estudos de validação, os resultados obtidos com essas técnicas mostraram boa correlação com características patológicas e funcionais.<sup>(10-13)</sup> Esse tipo de avaliação tem sido usado principalmente para avaliar pacientes para procedimentos de redução do volume pulmonar e para monitorar a terapia de reposição em pacientes deficientes de alfa-1 antitripsina.<sup>(14-16)</sup> Entretanto, quantificar o enfisema pode ter uma utilidade mais ampla, uma vez que há relatos de que a heterogeneidade da distribuição do dano parenquimatoso pode estar associada a diferentes graus de gravidade clínica.<sup>(13,17-19)</sup> No entanto, os resultados são contraditórios, podendo ser atribuídos aos diferentes métodos que têm sido utilizados nessas análises. A maioria dos autores tem utilizado medições computadorizadas, que são caras e não amplamente disponíveis. A fim de promover uma utilização generalizada e definitiva dos dados de imagem na avaliação clínica de pacientes com enfisema, acreditamos que há também a necessidade de padronização dos métodos qualitativos.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto que a distribuição do enfisema tem em características

## Endereço para correspondência:

Helder Novais e Bastos. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal.  
Tel.: 351 225 512 100. Celular: 351 962 250 784. Fax: 351 225 025 766. E-mail: helder.bastos@hsjoao.min-saude.pt  
Apoio financeiro: Nenhum.

clínicas e funcionais em pacientes com DPOC. A fim de testar nossa hipótese, foi utilizado um sistema de classificação visual para categorizar os pacientes de acordo com a distribuição regional do seu enfisema.

## MÉTODOS

### Participantes do estudo

Estudo observacional transversal envolvendo pacientes com DPOC e enfisema, recrutados entre agosto de 2011 e agosto de 2012, acompanhados no ambulatório de pneumologia do Centro Hospitalar de São João, um centro médico terciário localizado na cidade do Porto, Portugal. Foram incluídos pacientes com enfisema pulmonar e qualquer grau de limitação do fluxo aéreo que estivessem clinicamente estáveis nos 3 meses antes da sua inclusão no estudo. Os critérios de inclusão foram ter uma relação  $FEV_1/FVC < 0,70$  pós-broncodilatador e mostrar evidências de enfisema na inspeção visual de imagens de TC, estimado em  $> 25\%$  do parênquima pulmonar.<sup>(20)</sup> Pacientes com histórico de asma, bronquiectasias, sequelas de tuberculose, fibrose pulmonar, cirurgia torácica ou outras doenças que pudessem causar confusão foram excluídos (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Avaliação clínica e da função pulmonar

Foram registrados os dados demográficos e antropométricos, ou seja, idade, sexo e IMC.<sup>(21)</sup> Os pacientes também foram submetidos à avaliação clínica, que incluiu responder o *COPD Assessment Test* (CAT, Teste de Avaliação da DPOC) e da escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) para a determinação da gravidade da dispneia,<sup>(22)</sup> bem como a avaliação do status tabágico (fumante atual, ex-fumante ou não fumante), carga tabágica (em anos-maço), a presença de comorbidades significativas e uso de medicação atual. O número de exacerbações da DPOC

no último ano<sup>(23,24)</sup> foi obtido de forma retrospectiva por autorrelato do paciente, e, na maioria dos casos, os prontuários médicos foram usados para corroborar a informação. Cada paciente foi submetido à espirometria (MasterScreen™ Body; Jaeger, Würzburg, Alemanha), incluindo a determinação de volumes pulmonares e DLCO, de acordo com diretrizes internacionais.<sup>(25,26)</sup> O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado utilizando a metodologia descrita pela *American Thoracic Society*.<sup>(27)</sup> A gasometria arterial foi mensurada (Rapidlab™ 1265; Siemens, Munique, Alemanha). depois de um período mínimo de descanso de 30 min em uma posição sentada. Definimos hipoxemia como  $PaO_2 < 60$  mmHg em  $FiO_2$  de 0,21.

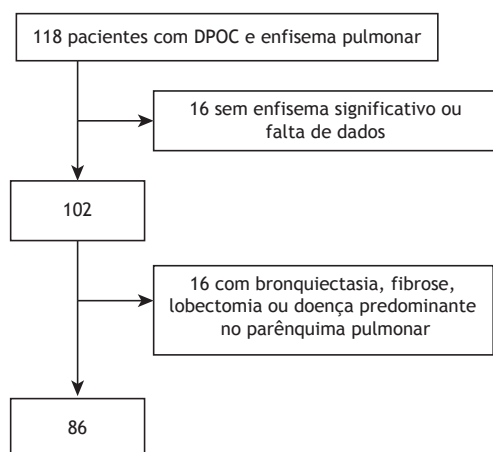
### Avaliação da TC

Todos os pacientes foram submetidos à TC com multi-detectores do tórax em inspiração máxima sustentada, desde o início do tórax até as glândulas suprarrenais, com um tomógrafo com 64 fileiras de detectores (Somatom Sensation 64; Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha). Foram utilizados os seguintes parâmetros de imagem: tensão de tubo, 120 kVp; corrente do tubo, 40 mAs; tempo de rotação, 0,33 s; *pitch*, 1,3; colimação do detector,  $32 \times 0,6$  mm; e aquisição de cortes com a técnica *z-flying focal spot*,  $64 \times 0,6$  mm. Não foram usados quaisquer meios de contraste. A partir dos dados brutos, secções de 1 mm de espessura foram obtidas utilizando uma reconstrução *kernel* do tecido mole (B50f; Siemens Healthcare). Para os sujeitos submetidos a vários exames de TC, aquele realizado o mais próximo da participação no estudo foi utilizado.

Dois radiologistas torácicos revisaram independentemente os estudos de imagem da TC. Ambos foram cegados em relação aos dados clínicos dos pacientes. Desacordos nos resultados entre os dois radiologistas foram resolvidos por consenso. Eles revisaram as imagens de TC nos planos sagital e coronal para avaliar a heterogeneidade das variações do enfisema na direção apical para caudal. Para a interpretação das imagens, foi utilizado um nível de janela de  $-700$  a  $-900$  UH e largura de janela de  $600$ - $1.600$  UH.<sup>(28)</sup> Um sistema de classificação visual de cinco pontos foi aplicado, conforme descrito anteriormente.<sup>(18)</sup> Essa avaliação qualitativa elenca os tipos de enfisema pulmonar de acordo com a sua distribuição predominante, como se segue: tipo 1, obviamente predominantes no pulmão superior; tipo 2, levemente predominante no pulmão superior; tipo 3, igualdade de extensão no pulmão superior e inferior (distribuição homogênea); tipo 4, levemente predominante no pulmão inferior; e tipo 5, obviamente predominante no pulmão inferior.

### Análise estatística

As variáveis com distribuição normal são expressas como médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal são expressas como mediana e intervalo interquartil (percentis 25-75). As variáveis categóricas são expressas em valores absolutos e proporções. O teste t de Student para amostras



**Figura 1.** Fluxograma para a seleção dos pacientes participantes.

independentes foi utilizado para comparar variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis com distribuição não normal. Teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para variáveis categóricas. *One-way ANOVA* foi utilizada para comparar os grupos de distribuição do enfisema, em conjunto com o teste *post hoc* de Tukey para identificar diferenças significativas. Razões de chances e intervalos de confiança de 95% correspondentes foram calculados por meio de regressão logística binária. As razões de chances foram ajustadas para idade e IMC. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$  (bicaudal), e todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 86 pacientes com DPOC e enfisema pulmonar foram selecionados, e suas características estão apresentadas na Tabela 1. O sexo masculino foi predominante nessa população, todos menos um dos pacientes eram fumantes atuais ou ex-fumantes, e uma paciente apresentou deficiência de alfa-1-antitripsina (homozigose PiZZ). Os escores do CAT indicaram sintomas graves mais frequentemente do que os escores da escala de dispneia mMRC: 56,1% dos pacientes tinham escores do CAT  $\geq 10$ ,

enquanto apenas 40,8% tiveram escores da escala mMRC  $\geq 2$ . Apenas 24,4% dos pacientes apresentaram exacerbações frequentes ( $\geq 2$  exacerbações no último ano). Hipoxemia estava presente em 15 pacientes (18,8%). As características dos pacientes demonstraram uma ampla gama de limitação do fluxo aéreo, com uma distribuição uniforme em toda a classificação de gravidade da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,<sup>(1)</sup> que é baseada em VEF<sub>1</sub> — leve, em 27,9%; moderada, em 22,1%; grave, em 29,1%; e muito grave, em 20,9% — refletindo o espectro da doença encontrada na prática clínica. No entanto, houve uma clara tendência de hiperinflação nesse grupo de pacientes, com mediana da relação volume residual/capacidade pulmonar total (VR/CPT) de 55,5% e uma mediana significativa de dessaturação de oxigênio durante o TC6 de 6%.

Na maioria (36,0%) dos pacientes, o enfisema, obviamente, foi predominante no pulmão superior (distribuição do tipo 1). A seguir, as distribuições mais comuns foram as dos tipos 2 e 4 (levemente predominante no pulmão superior e levemente predominante no pulmão inferior, em 25,6% e 22,1% dos pacientes, respectivamente). A distribuição do tipo 3 (distribuição homogênea no pulmão superior e inferior) foi a menos comum, em apenas 16,3%. Nenhum dos pacientes da nossa amostra foi classificado como apresentando o tipo 5 de distribuição do enfisema (obviamente

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicas e de imagem dos pacientes selecionados com DPOC e enfisema.<sup>a</sup>

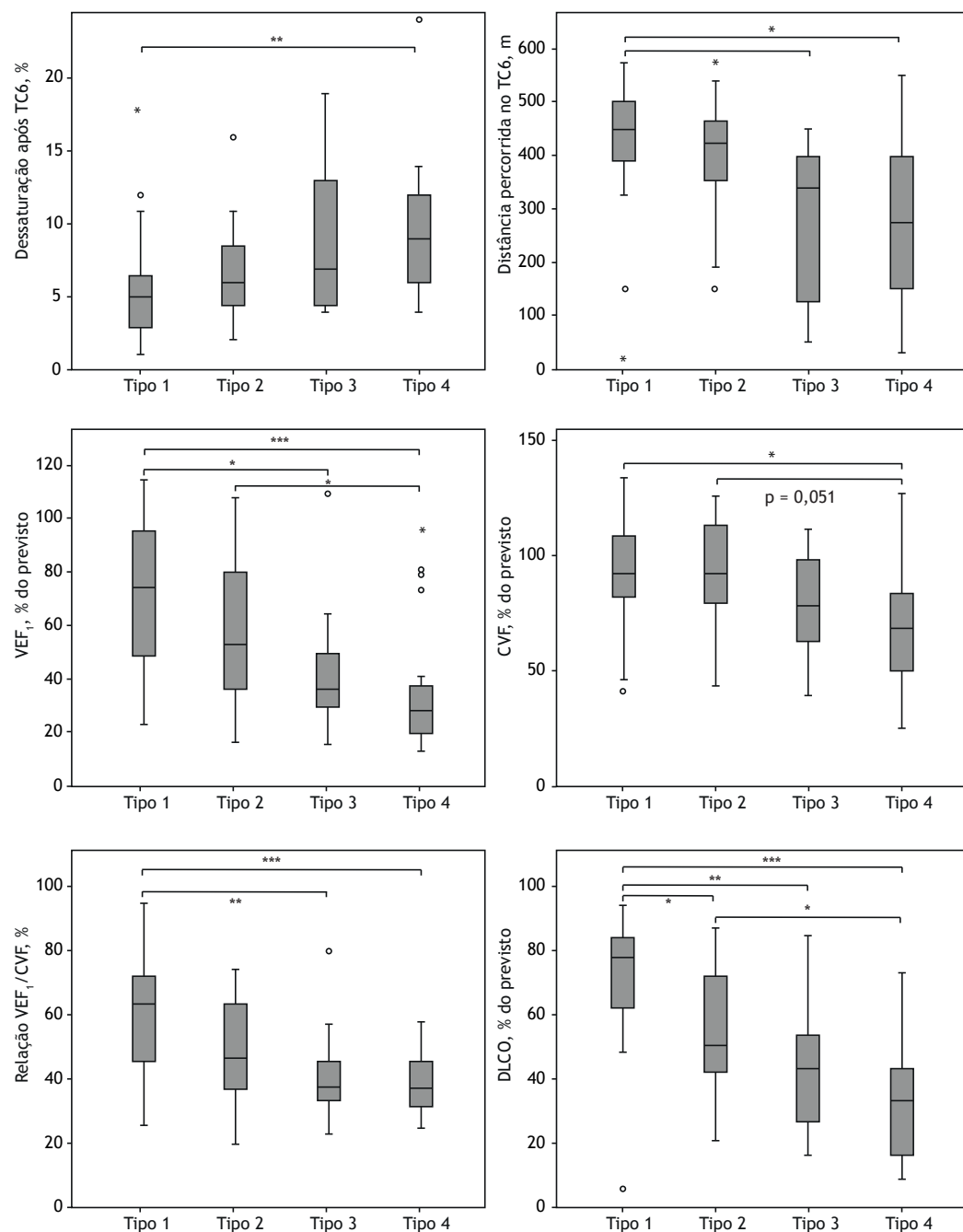
Características	(n = 86)
Idade, anos	65,2 $\pm$ 12,2
Gênero	
Masculino	79 (91,9)
Feminino	7 (8,1)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23,1 $\pm$ 4,5
Carga tabágica, (anos-maço)	54 (38-79)
Escore da escala de dispneia mMRC	1 (0,5-3,0)
Escore da escala de dispneia mMRC $\geq 2$	35 (40,8)
Escore CAT	12 (7,0-22,5)
Escore CAT $\geq 10$	48 (56,1)
Exacerbações no último ano	1 (0-2)
$\geq 2$ exacerbações no último ano	21 (24,4)
Hipoxemia	15 (18,8)
Dessaturação após TC6, %	6 (4,0-9,8)
DTC6, m	400 (256,3-463,8);
CVF, % do previsto	86,1 $\pm$ 24,8
VEF <sub>1</sub>	50,0 (32,0-83,3)
Relação VEF <sub>1</sub> /CVF	45,9 (35,0-63,2)
VR	162,0 (125,1-225,0)
CPT	118,3 $\pm$ 24,4
Relação VR/CPT	55,5 (43,9-67,1)
DLCO	59,0 (40,0-77,7)
Distribuição do enfisema	
Tipo 1 (obviamente predominante no pulmão superior)	31 (36,0)
Tipo 2 (levemente predominante no pulmão superior)	22 (25,6)
Tipo 3 (extensão semelhante no pulmão superior e inferior)	14 (16,3)
Tipo 4 (levemente predominante no pulmão inferior)	19 (22,1)

mMRC: *modified Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; TC6: teste da caminhada de seis minutos; e DTC6: distância percorrida no TC6. <sup>a</sup>Valores expressos em média  $\pm$  dp, n (%), or mediana (intervalo interquartil).

predominante no pulmão inferior). A correlação interobservador para os escores de classificação de enfisema foi boa ( $r_s = 0,621$ ,  $p < 0,001$ ).

A Figura 2 mostra as diferenças encontradas nos parâmetros clínicos de acordo com a classificação das imagens de TC da distribuição do enfisema. A distância caminhada no TC6 (DTC6), a dessaturação de oxigênio após o TC6, CVF, VEF<sub>1</sub>, a relação VEF<sub>1</sub>/FVC (em % dos valores previstos) e DLCO diferiram

significativamente entre os grupos. O teste *post hoc* de Tukey revelou que não houve diferenças significativas em todas as variáveis acima descritas entre os pacientes classificados como tipo 1 e aqueles classificados como tipo 4. Na verdade, todas essas variáveis parecem piorar na predominância de direção superior-inferior. Os pacientes classificados como tipo 3 apresentaram a maior relação VR/CPT, embora essa não tenha alcançado significância estatística ( $p = 0,064$ ).



**Figura 2.** Características de função pulmonar dos pacientes com diferentes distribuições do enfisema. \*Indica um valor de  $p < 0,05$ . TC6: teste de caminhada de seis minutos; tipo 1: obviamente predominante no pulmão superior; tipo 2: levemente predominante no pulmão superior; tipo 3: extensão semelhante no pulmão superior e inferior; e tipo 4: levemente predominante no pulmão inferior.

A análise de regressão logística para diferentes dimensões do estado funcional revelou que os pacientes do tipo 4 apresentaram um risco significativamente maior para apresentar  $VEF_1 < 65\%$  do predito (OR ajustado = 6,92; IC95%: 1,43-33,45;  $p = 0,016$ ),  $DTC6 < 350$  m (OR ajustado = 6,36; IC95%: 1,26-32,18;  $p = 0,025$ ) e hipoxemia (OR ajustado = 32,66; IC95%: 3,26-326,84;  $p = 0,003$ ; Tabela 2). No entanto, nenhum dos diferentes tipos de distribuição do enfisema mostrou-se como preditores significativos de  $IMC \leq 21$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 2$  exacerbações no último ano, escala de dispneia mMRC  $\geq 2$  ou dessaturação de oxigênio após o TC6  $\geq 4\%$ .

## DISCUSSÃO

Embora a DPOC seja uma doença altamente heterogênea, a sua fenotipagem pode ser mais precisa quando imagens de TC do parênquima pulmonar são combinadas com uma avaliação das características clínicas e fisiológicas. Aqui, nós descrevemos o papel de uma análise qualitativa dos achados a partir da TC a fim de determinar a distribuição do enfisema pulmonar e a contribuição potencial de que essa distribuição tem para caracterizar ainda mais o quadro clínico desses pacientes.

Os pacientes com DPOC foram classificados de acordo com uma análise subjetiva da heterogeneidade da distribuição do enfisema no pulmão superior versus pulmão inferior, usando um sistema de escore visual descrito primeiramente por Chae et al.<sup>(18)</sup> Na sua apreciação da heterogeneidade regional da distribuição do enfisema, aqueles autores encontraram uma correlação significativa entre a avaliação quantitativa (com um algoritmo de computador) e a avaliação visual. Eles também encontraram uma concordância interobservador considerável na avaliação visual. Assim, a avaliação visual da distribuição do enfisema pulmonar pode ser um método confiável, com uma grande vantagem, que é o fato de que todos podem

utilizá-lo, especialmente quando um programa de análise de TC não for disponível.

Nossos resultados sugerem que, entre os pacientes com DPOC e enfisema, há uma maior gravidade da DPOC, definida como um maior grau de obstrução ao fluxo aéreo e uma menor capacidade de difusão alveolocapilar, naqueles com enfisema predominantemente no pulmão inferior, ao passo que o estado funcional é melhor naqueles com enfisema predominantemente no pulmão superior. Esses resultados podem ser explicados, em parte, pela menor área do pulmão afetado quando o enfisema é predominantemente nos lobos superiores.

Em relação aos pacientes com DPOC e enfisema homogêneo (tipo 3), nossos dados indicam uma tendência a maior hiperinsuflação, com uma maior relação VR/CPT (Figura 2), embora a diferença não tenha alcançado significância estatística. Isso provavelmente está associado com a distribuição mais ampla e uniforme da destruição do parênquima, juntamente com o fato de que a mediana da carga tabágica em anos-maço foi maior entre os pacientes com o tipo 3 de distribuição do enfisema (60,0 anos-maço vs. 40,5 anos-maço para aqueles com um tipo de distribuição do enfisema do tipo 1;  $p = 0,012$ ).

Após estratificar a população do estudo de acordo com os valores de corte para a atribuição de pelo menos um ponto no índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE; IMC, obstrução de fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício),<sup>(21)</sup> que avalia o risco de morte para pacientes com DPOC, foi observado que a distribuição do enfisema do tipo 4 (moderadamente predominante no pulmão inferior) aumenta significativamente o risco de obstrução grave das vias aéreas ( $VEF_1 < 65\%$  do previsto) e reduz a DTC6 para  $< 350$  m (Tabela 2). A hipoxemia foi identificada como outro fator de risco para a mortalidade em pacientes com DPOC.<sup>(21,29)</sup> Os resultados mostram que os pacientes com enfisema

**Tabela 2.** Distribuição do enfisema pulmonar de acordo com o status funcional e a respectiva gravidade funcional.

Variáveis	Distribuição do enfisema	Frequência <sup>a</sup> n (%)	OR ajustada <sup>b</sup> (IC95%)	p
$VEF_1 < 65\%$ do previsto <sup>c</sup>	Tipo 1	14 (45,2%)	1 (referência)	0,045*
	Tipo 2	13 (61,9%)	1,69 (0,32-8,92)	0,537
	Tipo 3	12 (85,7%)	5,79 (1,06-31,64)	0,043*
	Tipo 4	15 (78,9%)	6,92 (1,43-33,45)	0,016*
$DTC6 < 350$ m <sup>c</sup>	Tipo 1	1 (3,6%)	1 (referência)	0,064
	Tipo 2	2 (9,5%)	1,63 (0,31-8,70)	0,567
	Tipo 3	3 (21,4%)	5,58 (1,01-30,84)	0,049*
	Tipo 4	9 (52,9%)	6,36 (1,26-32,18)	0,025*
Hipoxemia <sup>d</sup>	Tipo 1	3 (13,0%)	1 (referência)	0,006*
	Tipo 2	4 (20,0%)	2,85 (0,24-33,89)	0,408
	Tipo 3	6 (50,0%)	7,60 (0,67-86,19)	0,102
	Tipo 4	9 (52,9%)	32,66 (3,26-326,84)	0,003*

DTC6: distância percorrida no TC6; tipo 1: obviamente predominante no pulmão superior; tipo 2: levemente predominante no pulmão superior; tipo 3: extensão semelhante no pulmão superior e inferior; e tipo 4: levemente predominante no pulmão inferior. <sup>a</sup>Corresponde somente aos pacientes com status funcional mais baixo, como definido na primeira coluna. <sup>b</sup>Ajustada para idade e IMC. <sup>c</sup>Valor de corte de ao menos 1 ponto no índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE). <sup>d</sup>Definido como  $PaO_2 < 60$  mmHg com  $FiO_2$  de 0,21. \* $p < 0,05$ .



moderadamente predominante no pulmão inferior são mais susceptíveis de ser hipoxêmicos.

Nossos achados são consistentes com os de estudos anteriores que mostram uma forte associação entre enfisema na zona inferior e limitação ao fluxo aéreo.<sup>(18,19,30)</sup> Em outro estudo, no entanto, o predomínio de enfisema na zona superior foi associado com um escore pior no *St George's Respiratory Questionnaire*, embora sem associação significativa com VEF<sub>1</sub> em % do previsto.<sup>(17)</sup> Os relatos também são inconsistentes quanto à relação entre a capacidade de difusão e as diferenças regionais na distribuição do enfisema. Gurney et al.<sup>(31)</sup> observaram que a DLCO é mais fortemente afetada por enfisema no pulmão inferior do que por enfisema no pulmão superior, enquanto Parr et al.<sup>(32)</sup> relataram que a DLCO está relativamente preservada em pacientes com enfisema pulmonar inferior. Essas diferenças podem ser atribuídas aos diferentes métodos aplicados para avaliar a distribuição regional do enfisema.

O presente estudo tem uma série de limitações. Em primeiro lugar, o sexo feminino não é bem representado neste grupo de estudo. No entanto, isso é representativo da distribuição por gênero dos pacientes com enfisema atendidos em nosso ambulatório. Em segundo lugar, nossa amostra não incluiu quaisquer indivíduos com enfisema pulmonar inferior claramente predominante (tipo 5). Visto que a maior parte dos pacientes era fumante, esperar-se-ia que o tipo de distribuição de enfisema (poupando o pulmão superior) fosse bastante raro. Podemos presumir que as correlações clínico-radiológicas para o enfisema do tipo 5 seriam semelhantes às encontradas para o do tipo 4. A fim de extrapolar nossos resultados, uma maior amostra de estudo, com proporções de gênero semelhantes e incluindo todos os tipos de

distribuição do enfisema, é necessária. Finalmente, alguma variabilidade interobservador é previsível, como relatado anteriormente.<sup>(18,33,34)</sup> Tal discordância pode ser vista principalmente para pacientes com enfisema menos grave e com apenas predominância parcial no pulmão superior ou inferior. Na verdade, a maioria dos casos discordantes foi relacionada a diferenças entre os tipos de classificação contíguos.

No passado, considerava-se que a observação visual direta e a classificação visual subjetiva tinham uma precisão semelhante à dos métodos de quantificação do enfisema assistidos por computador na TC.<sup>(35-39)</sup> Apesar de não termos fornecido uma medida direta da gravidade do enfisema, o propósito do presente estudo foi apresentar um método qualitativo (e não quantitativo) alternativo simples e acessível que pudesse ser amplamente utilizado por médicos para classificar a heterogeneidade do enfisema pulmonar.

Em resumo, neste grupo de pacientes com DPOC e enfisema pulmonar, a distribuição do enfisema predominante no pulmão inferior, avaliada por um escore subjetivo, mostrou ter um impacto significativo sobre os parâmetros fisiológicos, incluindo os resultados dos testes de função pulmonar e de capacidade de exercício, mas não na apresentação clínica da doença, avaliada pela escala de dispneia mMRC e o número de exacerbações no último ano. Mais estudos são necessários para confirmar a importância de nossos achados.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Cristina Carrondo, Elisabete Santa Clara, Ermelinda Eusébio, Joana Pipa, Patrícia Dantas, Paulo Viana, e Teresa Santiago a realização dos testes de função pulmonar.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2012 Dec 1]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD—revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf)
2. de Torres JP, Bastarrika G, Zagaceta J, Sáiz-Mendiguren R, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Emphysema presence, severity, and distribution has little impact on the clinical presentation of a cohort of patients with mild to moderate COPD. *Chest*. 2011;139(1):36-42. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0984>
3. Celli BR, Roger s. Mitchell lecture. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):461-6. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200603-029MS>
4. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirlcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.089193>
5. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(12):1037-42. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.058321>
6. Boschetto P, Miniati M, Miotto D, Braccioni F, De Rosa E, Bononi I, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J*. 2003;21(3):450-4.
7. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2012122>
8. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269-75. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x>
9. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
10. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, Wright D, McLean A, Lamb D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computed tomography. *Lancet*. 1984;2(8398):320-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92689-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92689-8)
11. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density Mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94(4):782-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.94.4.782>
12. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141-6.
13. Haraguchi M, Shimura S, Hida W, Shirato K. Pulmonary function and regional distribution of emphysema as determined by high-resolution computed tomography. *Respiration*. 1998;65(2):125-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000029243>
14. Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS. The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin*.

- 2009;19(2):169-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.02.007>
15. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):454-60. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200707-085ET>
  16. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2749-57. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0900449>
  17. Mair G, Miller JJ, McAllister D, Maclay J, Connell M, Murchison JT, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J.* 2009;33(3):536-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00111808>
  18. Chae EJ, Seo JB, Song JW, Kim N, Park BW, Lee YK, et al. Slope of emphysema index: an objective descriptor of regional heterogeneity of emphysema and an independent determinant of pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(3):W248-55. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2672>
  19. Nakano Y, Sakai H, Muro S, Hirai T, Oku Y, Nishimura K, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax.* 1999;54(5):384-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.5.384>
  20. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology.* 1999;211(2):541-7. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.211.2.r99ma52541>
  21. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
  22. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93(3):580-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.3.580>
  23. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.5\\_suppl\\_2.398S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.398S)
  24. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:46s-53s. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00078002>
  25. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
  26. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1998;11(6):1354-62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11061354>
  27. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
  28. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(3):637-47. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.169.3.9275869>
  29. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
  30. Saitoh T, Koba H, Shijubo N, Tanaka H, Sugaya F. Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. *Invest Radiol.* 2000;35(4):235-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00004424-200004000-00004>
  31. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology.* 1992;183(2):457-63. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.183.2.1561350>
  32. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):1172-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-761OC>
  33. Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL, Gill R, Estepar RS, Reilly JJ, et al. Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema. *Chest.* 2007;131(2):424-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1040>
  34. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology.* 1999;211(3):851-8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.211.3.r99n05851>
  35. Bergin C, Müller NL, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(4):541-6.
  36. Hruban RH, Mezian MA, Zerhouni EA, Khouri NF, Fishman EK, Wheeler PS, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(4):935-40. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/136.4.935>
  37. Miller RR, Müller NL, Vedal S, Morrison NJ, Staples CA. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(4):980-3. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/139.4.980>
  38. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, Murakami J, Araki A, Nishitani H, et al. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):169-78. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/141.1.169>
  39. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(4):791-8. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.162.4.8140992>