

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Transferência alvéolo-capilar na monitorização dos doentes com sarcoidose: $TLCO_{SB}$ ou $TLCO_{SB}/VA$

Alveolo-capilar transference in the evaluation of sarcoidosis patients: $TLCO_{SB}$ or $TLCO_{SB}/VA$

EMA SACADURA LEITE¹, ANA CRISTINA MENDES², PAULA MONTEIRO¹, FÁTIMA CAEIRO¹,
ANTÓNIO GOUVEIA OLIVEIRA³, A. TELES DE ARAÚJO⁴, M. FREITAS e COSTA⁵.

RESUMO

Na sarcoidose a evolução das provas de função respiratória (volumes, débitos, stCpl e TLCO) condiciona a decisão terapêutica. Uma diminuição \geq a 10 % em pelo menos dois parâmetros é aceite por muitos autores como suficiente para iniciar corticoterapia. Habitualmente considera-se a $TLCO/VA$ mais fidedigna que a $TLCO$ não corrigida, embora não haja unanimidade no que refere às doenças do interstício pulmonar, e particularmente à sarcoidose.

Propusemo-nos a avaliar comparativamente estes dois testes nos doentes com sarcoidose e, posterior-

ABSTRACT

The evolution of lung function tests (LFT) can be useful in the decision of initiating (or reinstating) treatment of sarcoidosis. Usually $TLCO/VA$ is more reliable than $TLCO$, but this is not clear for interstitial lung diseases including sarcoidosis.

The aim of our study is to compare these two tests in patients with sarcoidosis. The best of them will be inturn compared with other lung function tests usually used in sarcoidosis' evaluation. High resolution computed tomography (HRCT) enabled us to determine the presence or absence of lung

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Santa Maria de Lisboa

² Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Santa Maria de Lisboa

³ Professor Auxiliar e Director do Laboratório de Biomatemática da Faculdade de Medicina de Lisboa

⁴ Director do Hospital do Barreiro e Chefe de Serviço de Pneumologia do HSM de Lisboa

⁵ Director do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria de Lisboa.

Recebido para publicação: 98.6.24

Aceite para publicação: 98.11.12

mente, o melhor deles com outros parâmetros funcionais habitualmente utilizados na avaliação destes doentes.

Admitimos como parâmetro indicador de doença a TAC de alta resolução e com ela comparámos a sensibilidade e a especificidade da $TlCO_{SB}$ e $TlCO_{SB}/VA$.

Os critérios de inclusão foram:

1. presença de sarcoidose confirmada por biópsia,
2. TAC de alta resolução e provas de função respiratória com determinação de $TlCO_{SB}$ e $TlCO_{SB}/VA$ na altura da apresentação da doença.

Estudaram-se 81 doentes, com idade média de 43.5 anos, desvio padrão 12.8, sendo 79% (64) mulheres e 89% (71) não fumadores. 43 doentes não tinham doença parenquimatosa na TAC (TAC em estadio 0 ou I) e 38 doentes tinham doença parenquimatosa na TAC (TAC em estadio II, III ou IV).

Através da análise de Mc Nemar comparámos a sensibilidade e a especificidade da $TlCO_{SB}$ e da $TlCO_{SB}/VA$ (normal \geq a 80%) em detectar e excluir doença. A especificidade da $TlCO_{SB}$ é significativamente superior à da $TlCO_{SB}/VA$ ($p = 0.0016$), não havendo diferença significativa para a sensibilidade.

Quando comparámos com a $TlCO_{SB}$ a especificidade e a sensibilidade da capacidade vital (CV), da capacidade pulmonar total (CPT) e da compliance estática (stCpl) verificámos que a $TlCO_{SB}$ é significativamente mais sensível que os outros parâmetros ($p = 0.001$; 0.0001 ; 0.005) mas igualmente específica. A área sob a curva ROC (%) respectivamente para a $TlCO_{SB}$, $TlCO_{SB}/VA$, CV, CPT e stCpl é 79.7%, 66.8%, 75.7%, 74.5% e 64.9%.

Em conclusão, a especificidade da $TlCO_{SB}$ é significativamente superior à da $TlCO_{SB}/VA$ na exclusão de alterações intersticiais pulmonares neste grupo de doentes com sarcoidose, devendo serem as suas alterações preferencialmente valorizadas. É também mais sensível que os outros parâmetros avaliados

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (6): 591-597

Palavras-chave: Sarcoidose, Provas funcionais respiratórias, $TlCO_{SB}$, $TlCO_{SB}/VA$

disease. Afterwards, we determined the sensibility and specificity of $TlCO_{SB}$ and $TlCO_{SB}/VA$.

Patient-choosing criteria were:

1. patients with biopsy proven sarcoidosis
2. HRCT and LFT with $TlCO_{SB}$ and $TlCO_{SB}/VA$ at presentation time.

We studied 81 patients (average age 43.5 ± 12.8 , 64/81 females and 71/81 non smokers). 43 patients (53.1%) had no pulmonary disease in HRCT and 38 patients (46.9%) had lung disease.

We compared the sensibility and specificity of $TlCO_{SB}$ and $TlCO_{SB}/VA$ (normal \geq 80%). The specificity of $TlCO_{SB}$ is significantly greater than the specificity of $TlCO_{SB}/VA$ and the sensibility of $TlCO_{SB}$ is significantly greater than the sensibility of vital capacity (VC), total lung capacity (TLC) and static compliance (stCpl).

The ROC area (%) was: $TlCO_{SB}$ (79.7%), $TlCO_{SB}/VA$ (66.8%), VC (75.7%), TLC (74.5%) and stCpl (64.9%).

In patients with sarcoidosis, the $TlCO_{SB}$ seems to be the most precocious lung function test in assessing lung disease. The patient evolution, determined by the $TlCO_{SB}$, must be taken into account.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (6): 591-597

Key-words: Sarcoidosis, Lung function tests, $TlCO_{SB}$, $TlCO_{SB}/VA$

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistémica de etiologia desconhecida, que se apresenta frequentemente por adenopatias hilares, infiltrados pulmonares, lesões oculares e cutâneas.

A nível pulmonar, a inflamação granulomatosa e a fibrose atingem o interstício do pulmão, as vias aéreas, os vasos sanguíneos, a pleura e os músculos respiratórios (1). A extensão e a gravidade do processo patológico no pulmão repercutem-se nas provas de função respiratória. Vários estudos documentaram redução nos volumes pulmonares, alteração da capacidade de transferência do monóxido de carbono ($TLCO_{SB}$), baixa "compliance" pulmonar e intolerância ao exercício (2), (3).

Apesar dos parâmetros funcionais respiratórios atrás mencionados estarem frequentemente alterados na sarcoidose, eles nem sempre estão diminuídos de maneira idêntica e nem sempre estão associados às alterações radiográficas compatíveis com atingimento do parênquima pulmonar (4).

A $TLCO$ é um dos parâmetros habitualmente determinado nestes doentes. Contudo, não está totalmente esclarecido qual o processo patológico na origem da sua alteração, em doentes com sarcoidose pulmonar. Nesta doença, a redução da $TLCO$ não parece ser explicada somente pelo compromisso dos volumes pulmonares (5).

Parece pois pertinente saber qual dos parâmetros $TLCO$ ou $TLCO/VA$ é mais fidedigno na avaliação destes doentes, tanto mais que uma diminuição igual ou superior a 10% em pelo menos dois parâmetros funcionais respiratórios (volumes, débitos, "compliance" estática e $TLCO$) pode ser critério para iniciar corticoterapia.

Os objectivos deste estudo consistiram em:

- Avaliar comparativamente a eficiência da transferência do monóxido de carbono ($TLCO_{SB}$) pelo método da apneia inspiratória (SB) à eficiência da sua fracção pelo volume alveolar ($TLCO_{SB}/VA$), em doentes com sarcoidose,

- Comparar o parâmetro anterior mais eficiente

($TLCO_{SB}$ ou $TLCO_{SB}/VA$) com outros parâmetros funcionais habitualmente determinados em doentes com sarcoidose.

MÉTODOS

A população em estudo é constituída pelos doentes acompanhados na consulta de sarcoidose do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, com quadro clínico compatível com sarcoidose e confirmado por biópsia, tendo sido excluída a presença de infecção fúngica, micobacteriana ou parasitária e a exposição a partículas orgânicas ou inorgânicas causadoras de doença pulmonar granulomatosa.

Foram incluídos neste estudo apenas os doentes que tinham efectuado TAC de alta resolução e provas funcionais respiratórias com determinação da $TLCO_{SB}$ e da $TLCO_{SB}/VA$ na data da apresentação da doença.

Admitimos como parâmetro indicador de atingimento do parênquima pulmonar pela sarcoidose, a TAC torácica de alta resolução.

A TAC torácica de alta resolução foi considerada positiva quando existiam alterações radiográficas a nível do parênquima pulmonar, independentemente da presença ou ausência de adenopatias torácicas (estadio II, III e IV) - indivíduos com doença pulmonar (D⁺).

Consideraram-se alterações do parênquima pulmonar a presença de:

- densidades nodulares
- vidro despolido
- alterações fibróticas

Foram considerados negativos os doentes em estadio 0 e em estadio I (presença de adenopatias hilares ou mediastínicas).

As provas funcionais respiratórias foram em todos os casos realizadas com um pletismógrafo Jaegger e a capacidade de transferência do monóxido de carbono ($TLCO_{SB}$) pela técnica da apneia inspiratória (SB).

O volume alveolar foi calculado através da soma do volume gasoso inspiratório durante a apneia (VI) com o volume residual (V.R.) determinado indirectamente pelo método de diluição com hélio.

Seleccionaram-se os seguintes parâmetros funcionais:

Capacidade Vital (CV), Capacidade Pulmonar Total (CPT), "Compliance" Estática (stCpl), Capacidade de Transferência do Monóxido de Carbono ($TLCO_{SB}$) e razão entre Capacidade de Transferência do Monóxido de Carbono pelo Volume Alveolar ($TLCO_{SB}/VA$). Considerou-se como teste positivo (indicador de atingimento do parênquima pulmonar) para a CV, a CPT, a $TLCO_{SB}$ e a $TLCO_{SB}/VA$ valores inferiores a 80% do valor teórico previsto, de acordo com a tabela da Comunidade Europeia do Carvão e do Aço.

Relativamente à stCpl, o teste foi considerado positivo quando o seu valor foi inferior a 60% do valor teórico previsto, de acordo com a mesma tabela.

Calculou-se depois a sensibilidade e a especificidade de cada um destes testes na detecção do atingimento do parênquima pulmonar, tendo como parâmetro indicador de doença parenquimatosa a TAC de alta resolução.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados utilizou o teste de Mc Nemar para efectuar a análise comparativa entre a sensibilidade e a especificidade da $TLCO_{SB}$ e da $TLCO_{SB}/VA$. O mesmo teste estatístico permitiu ainda efectuar a análise comparativa entre a sensibilidade e a especificidade do melhor destes dois testes com a sensibilidade e a especificidade de cada um dos outros parâmetros seleccionados (CV, CPT, stCpl).

Foram adoptados os níveis de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 81 doentes, 43 (53.1%) não apresentavam alterações parenquimatosas na TAC e 38 (46.9%) tinham alterações compatíveis com Estadio II, III ou IV. Relativamente à classificação por estadios, 18 doentes encontravam-se no estadio 0, 25 no estadio I (30.9%), 29 no estadio II (35.8%) e 9 no estadio III/IV

(11.1%). A média de idades foi de 43.5 (dp 12.8) sendo maioritariamente do sexo feminino (64 d., 79.0%) e predominantemente não fumadores (72 d., 88.8%).

As estimativas da sensibilidade e especificidade para a $TLCO_{SB}$ e para outros quatro parâmetros avaliados ($TLCO_{SB}/VA$, CV, CPT e stCpl) apresentam-se no Quadro I. Observa-se que a $TLCO_{SB}$ tem uma sensibilidade entre 43 e 76%, semelhante à $TLCO_{SB}/VA$, e uma especificidade entre 78 e 97%, superior à da $TLCO_{SB}/VA$. Relativamente aos três outros testes, a sensibilidade destes situa-se em valores sensivelmente inferiores abaixo dos 40%, apresentando todos especificidades muito altas, da ordem dos 73.2 a 99.9 %. Estas elevadas especificidades são naturalmente obtidas à custa da baixa sensibilidade destes testes.

A análise comparativa da sensibilidade e especificidade da $TLCO_{SB}$ com os outros quatro parâmetros apresenta-se no Quadro II. Neste Quadro, um valor positivo para a diferença, significa melhor eficiência para a $TLCO_{SB}$.

Assim, não se observa uma diferença estatisticamente significativa entre as sensibilidades da $TLCO_{SB}$ e $TLCO_{SB}/VA$, mas esta era significativamente menos específica (IC 95% de 8 a 38%, $p < 0.002$).

Quanto aos outros três testes, a $TLCO_{SB}$ era significativamente mais sensível que qualquer deles, ($p < 0.01$), mas não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as especificidades. Estes resultados são igualmente ilustrados no Quadro I.

No Quadro III apresentam-se as estimativas das áreas sob as curvas ROC de cada um dos testes. A área sob a curva ROC dá informação sobre a capacidade discriminativa de um teste e o seu valor pode ir de 0 até 100% (sendo este o valor de um teste perfeito). O valor mais elevado foi obtido com a $TLCO_{SB}$, seguindo-se a $TLCO_{SB}/VA$ e depois os outros três testes. Este resultado é consistente com os anteriormente apresentados.

Assim, a $TLCO_{SB}$ é o teste que discrimina melhor a presença de doença pulmonar nos doentes com sarcoidose.

TRANSFERÊNCIA ALVÉOLO-CAPILAR NA MONITORIZAÇÃO DOS DOENTES COM SARCOIDOSE: TLCO_{SB} OU TLCO_{SB}/VA

QUADRO I

Sensibilidade e especificidades dos parâmetros funcionais respiratórios

Teste	Sensibilidade	IC 95%		Especificidade	IC 95%	
TLCO _{SB}	60.5	43.0	76.0	90.7	77.9	97.4
TLCO _{SB} /VA	60.5	43.4	76.0	67.4	51.5	80.0
CPT	13.2	4.4	28.1	97.7	87.7	99.9
CV	23.7	11.4	40.2	93.0	80.9	98.5
stCpl	29.4	10.7	41.2	87.5	73.2	95.8

QUADRO II

Análise comparativa das sensibilidades e especificidades da TLCO_{SB} com os outros parâmetros

Teste	Diferença de Sensibilidades	IC 95%		p	Diferença de Especificidades	IC 95%		p
TLCO _{SB} /VA	0.0	-18.9	18.9	0.99	23.4	8.3	38.4	0.002
CPT	47.4	28.9	65.9	<0.0001	7.0	-5.3	19.3	0.18
CV	36.8	15.7	58.0	0.001	2.3	-7.9	12.5	0.56
stCpl	32.4	9.9	54.8	0.0005	-2.5	-15.9	10.9	0.65

QUADRO III

Áreas sob as curvas ROC dos testes

Teste	%
TLCO _{SB}	79.7
CV	75.7
CPT	74.5
TLCO _{SB} /VA	66.8
stCpl	64.1

DISCUSSÃO

A difusão ou transferência de monóxido de carbono (DLCO ou TLCO) está geralmente diminuída nas doenças pulmonares restritivas.

A TLCO_{SB} está directamente relacionada com o

volume alveolar pelo que a expressão da relação TLCO_{SB}/VA é muitas vezes útil na diferenciação dos processos patológicos nos quais existe diminuição da TLCO_{SB} como resultado directo da diminuição do volume pulmonar (processos restritivos) daqueles em que a diminuição da TLCO_{SB} se deve essencialmente

a alterações da relação ventilação-perfusão ou alterações da distribuição no gás inspirado (obstrutivo). Na obstrução, a perda de TLC_{SB} sem perda do volume pulmonar resulta numa diminuição daquele quociente, enquanto que na restrição a perda da TLC_{SB} acompanha a perda de volume pulmonar e a razão está preservada.

Assim, sendo a sarcoidose classicamente considerada como uma doença restritiva, seria facilmente compreensível que a TLC_{SB} fosse um teste melhor que a TLC_{SB}/VA na avaliação do parênquima pulmonar.

No entanto, não está claramente identificado qual é o processo patológico subjacente à alteração da TLC_{SB} na sarcoidose. Alguns autores acreditam que a diminuição da TLC_{SB} é causada pela infiltração granulomatosa e fibrótica do parênquima pulmonar com consequente alteração da relação ventilação-perfusão podendo o envolvimento vascular também influenciar a sua diminuição (6).

Um outro autor constatou que a TLC_{SB} estava diminuída de um modo não proporcionado à capacidade vital (CV) e concluiu que a redução da capacidade de difusão ou transferência do CO não é explicada somente com base no compromisso dos volumes pulmonares (5).

A alteração da membrana alvéolo-capilar estaria na base da diminuição da TLC_{SB} nas fases iniciais da doença. A medida que esta evoluía, a redução no volume sanguíneo capilar e as alterações fibróticas teriam um papel mais importante (7). No entanto, outros autores calcularam a espessura da membrana alvéolo-capilar em biópsias pulmonares de 7 doentes com sarcoidose e concluíram que a espessura da membrana alvéolo-capilar não estava relacionada com a redução da TLC_{SB} (8).

É aceite que a alteração do coeficiente de difusão (Ka_{CO}) na sarcoidose queira indicar que existe envolvimento vascular (9).

O factor Ka representa o volume de ar difundido por litro de volume pulmonar por minuto e por milímetro de mercúrio.

Num estudo realizado em doentes com sarcoidose

e num grupo de controlo assistiu-se a um aumento do factor Ka com a mudança de posição do corpo nos indivíduos normais, mas não nos indivíduos com sarcoidose (10). Estes resultados sugerem um envolvimento vascular na sarcoidose, que estará na origem de um leito vascular rígido naqueles doentes.

Resumindo, na sarcoidose poderíamos ter redução da TLC_{SB} (dependente do Ka e do Va) com três situações distintas:

– Ka diminuído e volume alveolar normal: Neste caso a TLC_{SB}/VA estaria normal,

– Ka diminuído e Va diminuído: Neste caso a TLC_{SB}/VA também estaria diminuída, mas menos que a TLC_{SB} (em alguns casos surgiram resultados concordantes noutros discordantes ao considerarmos estas variáveis como variáveis qualitativas).

Os nossos resultados encontraram uma maior especificidade da TLC_{SB} relativamente à TLC_{SB}/VA na exclusão do atingimento do parênquima pulmonar em doentes com sarcoidose. De facto, além de uma melhor especificidade, esperaríamos encontrar também uma melhor sensibilidade para TLC_{SB} nestes doentes, pensando nos casos em que o Ka estaria normal e o Va diminuído e até em alguns casos com diminuição do Ka e do Va , mas sobretudo à custa do segundo factor.

Tanto a sensibilidade como a especificidade vão variar com o "cut off" aceite para considerar o teste como normal ou anormal. É provável que se aquele valor fosse um pouco superior a 80% tivéssemos obtido uma melhoria na sensibilidade. De qualquer modo a área sob a curva ROC para a TLC_{SB} foi a mais elevada relativamente aos testes considerados, o que subentende uma maior eficiência daquele teste não só na exclusão como também na detecção do atingimento parenquimatoso pulmonar, em doentes com sarcoidose.

A redução da transferência ou difusão do monóxido de carbono (TLC_{SB} ou $DLCO_{SB}$) foi considerada a alteração funcional respiratória mais comum e mais precoce na sarcoidose (11).

Apesar do envolvimento parenquimatoso na sarcoidose estar associado com a redução dos volumes pulmonares, poderá numa fase inicial haver diminui-

ção do factor K_a com consequente redução da $TLCO_{SB}$ (7) sem haver redução dos volumes pulmonares, aumentando portanto a sensibilidade deste teste na detecção do atingimento do parênquima pulmonar relativamente à capacidade vital (CV) e à capacidade pulmonar total (CPT). Talvez o facto da redução dos volumes pulmonares ocorrer mais tardiamente e/ou ocorrer em casos de doença mais grave possa explicar as baixas sensibilidades da CV e da CPT e as altas especificidades que foram encontradas neste estudo.

A "compliance" estática ($stCpl$) depende da elasticidade dos tecidos, do surfactante e do próprio volume pulmonar (12). No nosso estudo também foi identifica-

da maior sensibilidade da $TLCO_{SB}$ relativamente à "compliance" estática.

De acordo com os resultados obtidos, a $TLCO_{SB}$ parece ser mais eficiente que a CV, a CPT, a $TLCO_{SB}/VA$ ou a $stCpl$ na avaliação do atingimento do parênquima pulmonar em doentes com sarcoidose.

Winterbauer *et al.* efectuaram uma extensa revisão sobre a utilidade da $TLCO_{SB}$ sarcoidose (13). Estes autores não encontraram interesse deste teste no diagnóstico da sarcoidose, mas reconheceram-lhe alguma importância no seguimento daqueles doentes. Outros autores também consideraram útil o estudo da $TLCO_{SB}$ na avaliação e seguimento de doentes com sarcoidose, para além das clássicas avaliações dos volumes pulmonares (14).

BIBLIOGRAFIA

1. SHARMA OP: Sarcoidosis. *Disease a Month* 1990; 36: 469-535.
2. SVANBORG N, HOLMGREN A: Studies on the cardiopulmonary function in sarcoidosis. *Acta Med. Scand.* 1961; 366: 7-38.
3. BATES D. *Respiratory Function in Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989; 283-290.
4. MILLER A. et al. Pulmonary function in stage I and II pulmonary sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Science.* 1976; 278: 292-300.
5. WILLIAMS MH Jr. Pulmonary function in Sarcoidosis. In FANBURG, B. L. *Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the Lung*. New York: Marcel Delclcer, 1993; 77-94.
6. SAUMON G et al. Membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Ann. N. Y. Acad. Science.* 1976; 278: 284-291.
7. HAMER, NAJ. Changes in the components in the diffusing capacity in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1963; 18: 275-287.
8. DIVERTIE MB et al. Ultrastructure morphometry of the blood-air barrier in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1976; 69: 154-157.
9. SHARMA OP et al. The effect of postural change on the coefficient of diffusion in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991; 8: 125-128.
10. SIETSMA K. Sarcoidosis and the diffusing capacity for carbon monoxide. *Sarcoidosis* 1990; 7: 12-14.
11. COUTO A. et al. *Mecânica Ventilatória*. In COUTO A., FERREIRA, JMR. *O Diagnóstico Funcional Respiratório na Prática Clínica*. LISBOA: F. Calouste Gulbenkian, 1992; 106.
12. WINTERBAUER RH, HUTCHINSON JF. Clinical significance of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 640-642.
13. OGILVIE C. The single breath carbon monoxide transfer test 25 years on: A Reappraisal. 2 - Clinical Considerations. *Thorax* 1983; 38: 5-8.
14. CRAPO, MDRO, FORSTER II RE. Carbon Monoxide Diffusing capacity. In MAHLER, D.A. *Clinics in Chest Medicine* 10 - 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989; 187-198.
15. GREGG RUPPEL. *Manual of Pulmonary Function Testing*. Missouri: Morby, 1994.
16. BADR AI, SHARMA OP. Pulmonary function. In JAMES, D. G.: *Sarcoidosis and Other Granulomatosis Disorders*. New York: Marcel Dekker, 1994; 247-266.
17. LONGO C et al. Difusão Alvéolo-capilar - 1ª Parte. *HPV* 1992; 1: 45-59.
18. LONGO C et al. Difusão Alvéolo-capilar - 2ª Parte. *HPV* 1992; 165-176.