

Capacidade de difusão do monóxido de carbono

CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA, CARLOS ALBERTO A. VIEGAS, ROGÉRIO RUFFINO ALVES

Os testes de função pulmonar foram desenvolvidos para medir as propriedades mecânicas do pulmão e para avaliar como o organismo realiza suas tarefas respiratórias. Os testes de função pulmonar mais largamente usados e clinicamente aceitos são a espirometria, a capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono (D_{CO}), e a análise dos gases sanguíneos arteriais. O teste da D_{CO} examina a segunda etapa, a transferência dos gases dos alvéolos até o interior das hemácias.

D_{CO} é uma medida de transferência do CO do gás inspirado até o volume capilar pulmonar. Devido a que este processo envolve mais do que a difusão, a medida da captação do CO é mais adequadamente chamada de “fator de transferência” do CO, termo largamente empregado na Europa^(1,2). Contudo difusão do CO é um termo consagrado⁽³⁾.

Diversos estudos mostraram grande variabilidade da difusão feita em diferentes laboratórios. Isto decorre dos esquemas de computação usados e dos analisadores^(3,4). Em estudos mais recentes a variabilidade parece ser menor⁽⁵⁾.

O teste para medida da transferência do CO é rápido e indolor para o paciente e para o operador e, considerando o grande número de variáveis envolvidas, é surpreendentemente reproduzível, se feito no mesmo equipamento.

Os obstáculos são o custo relativamente alto e a complexidade do equipamento, a necessidade para o paciente estar bem o suficiente para cooperar nas manobras, e o desconforto intelectual de não se saber exatamente o que está sendo medido⁽⁶⁾.

CONCEITO

Moléculas numa mistura gasosa estão em movimentação constante em alta velocidade, colidindo umas com as outras e com as superfícies que as contêm. Estas colisões moleculares criam a pressão da mistura de gás. O movimento das moléculas de um determinado gás de uma área de alta pressão parcial para uma área de baixa pressão parcial é chamado difusão⁽⁷⁾.

A difusão continua até que o equilíbrio é alcançado, isto é, até que não haja mais diferença de pressão parcial. Nos pulmões a difusão do O_2 se inicia nas vias aéreas terminais e alvéolos, isto é, a este nível deixa de haver fluxo de gás para ocorrer movimentação molecular pela diferença de pressão parcial. O gradiente de difusão entre o gás alveolar e o sangue venoso misto é de 60mmHg

aproximadamente para o O_2 ($PAO_2 = 100\text{mmHg}$, $PVO_2 = 40\text{mmHg}$) ao nível do mar e 6mmHg para o CO_2 ($PVO_2 = 46$, $PaCO_2 = 40\text{mmHg}$).

A lei de Fick resume os fatores determinantes da taxa de difusão de gás através da membrana alvéolo-capilar.

A equação é:

$$V_{\text{gás}} = \frac{A \times D \times (P_1 - P_2)}{T} \quad (\text{eq. 1})$$

onde

$V_{\text{gás}}$ representa o volume de gás que se difunde através da membrana por minuto (ml/min);

A representa a área de superfície da membrana disponível para difusão (cm^2);

$P_1 - P_2$ representa a diferença de pressão parcial através da membrana (isto é, o gradiente de pressão [mmHg]);

T representa a espessura da membrana, ou distância para a difusão (cm).

Esta equação afirma que o $V_{\text{gás}}$ aumenta se há aumento na área de superfície da membrana, difusibilidade do gás, ou gradiente de pressão.

D representa o coeficiente de difusão ou difusibilidade de um gás. É diretamente proporcional à solubilidade do gás (sol) e inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular do gás (PM).

$$\frac{D \propto \text{sol}}{\sqrt{PM}}$$

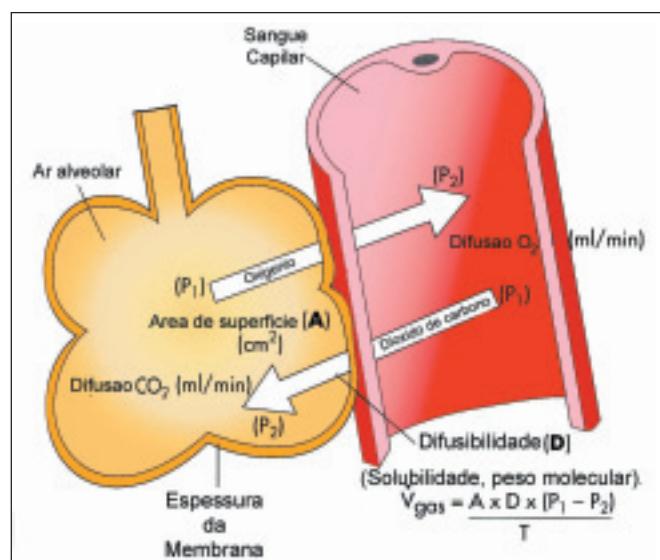


Figura 1 – Esquema geral da capacidade de difusão

Devido ao peso molecular levemente menor do O₂ comparado ao CO₂ (44 vs 32), a difusibilidade do O₂ é levemente maior, 1,17 vez maior. Porém, o CO₂ é 24 vezes mais solúvel em água que o O₂, o que faz com que defeitos na membrana alvéolo-capilar limitem a difusão do O₂ muito antes do que a difusão do CO₂. Na prática clínica, retenção de CO₂ por difusão limitada não ocorre.

FATORES LIMITANTES DA DIFUSÃO DO O₂

Os fatores que influenciam a taxa de transferência do O₂ através da membrana alvéolo-capilar incluem: 1) o gradiente de pressão parcial através da membrana; 2) a distância para a difusão e 3) a área de superfície da membrana.

Em repouso uma hemácia demora 0,75 s para percorrer o capilar pulmonar. Normalmente, o equilíbrio entre o gás alveolar e o sangue capilar ocorre em 1/3 deste tempo, 0,25 segundo.

Se a membrana está espessada este tempo poderá ser prolongado, mas ainda assim o equilíbrio é alcançado em repouso. No exercício o equilíbrio ainda é assegurado, embora o tempo de permanência no capilar seja encurtado. Em exercício a difusão se eleva pelo maior fluxo sanguíneo e também pelo recrutamento de capilares não perfundidos habitualmente, aumentando a superfície disponível para difusão. Em exercício realizado em grandes altitudes, onde a pressão alveolar do O₂ é menor, pode não haver equilíbrio entre o alvéolo e o sangue. Igualmente, na presença de espessamento da membrana, aliada a exercício, pode ocorrer gradiente alvéolo-arterial de corrente de distúrbio difusional.

No laboratório de função pulmonar a difusão é medida rotineiramente pela respiração de uma mistura contendo monóxido de carbono (CO).

A difusão do O₂ não é medida porque ela depende da perfusão capilar pulmonar. Sendo o equilíbrio entre o alvéolo e o capilar completado antes que o sangue percorra o capilar, a difusão do O₂ é grandemente influenciada pela perfusão.

Já para o CO, não há equilíbrio, sendo a quantidade de gás transferida verdadeiramente dependente da difusão. A alta afinidade do CO pela hemoglobina resulta em pressão do gás dissolvido no plasma virtualmente de zero, mantendo o gradiente de pressão durante toda a manobra.

A distância para a difusão inclui a via inteira desde o gás alveolar até a hemoglobina no glóbulo vermelho. Inicialmente se imaginava que a membrana alvéolo-capilar era a única barreira limitante para a difusão; posteriormente sugeriu-se que a membrana da hemácia e a velocidade de combinação do O₂ com a hemoglobina limitariam a captação de O₂ dos pulmões na mesma extensão que a membrana alvéolo-capilar⁽⁸⁾. Análises morfométricas recentes têm mostrado que a maior resistência ao transporte do CO está no volume sanguíneo capilar⁽⁹⁾. A condutância de membrana é muito alta. Isto significa que as alterações na D_{CO} nas doenças se devem mais a magnitude e distribuição do volume do sangue capilar pulmonar do que qualquer mudança estrutural na membrana alveolar capilar. Na posição deitada a D_{CO} aumenta pelo aumento da perfusão pulmonar⁽¹⁰⁾.

Várias condições, como edema e fibrose intersticial e dilatação capilar podem aumentar a distância para a difusão. Antigamente supunha-se que este era um mecanismo para a redução da difusão em várias doenças, agrupadas na designação “bloqueio alvéolo-capilar”, com resultante hipoxemia.

Estudos posteriores demonstraram que o desequilíbrio entre ventilação-perfusão responde pela maior parte da hipoxemia nestes pacientes. As doenças difusas, que aumentam a distância para a difusão, além de reduzir a área, também reduzem a complacência pulmonar, o que diminui a ventilação das áreas doentes. Entretanto, em exercício a difusão contribui de maneira significativa para a hipoxemia.

A área disponível para a difusão não é nem a superfície alveolar total, nem a área de membrana capilar total, mas sim a área de contato entre os alvéolos ventilados e os capilares perfundidos. Uma redução no número de capilares abertos e perfundidos ou no número de alvéolos abertos e ventilados diminui a área de superfície para a difusão. Em tais casos a capacidade de difusão é reduzida, embora a via da difusão possa ter comprimento normal.

MEDIDA DA CAPACIDADE DE DIFUSÃO

Princípios gerais

O gás habitualmente usado é o CO e a medida habitual é feita por uma respiração única e sustentada. O princi-

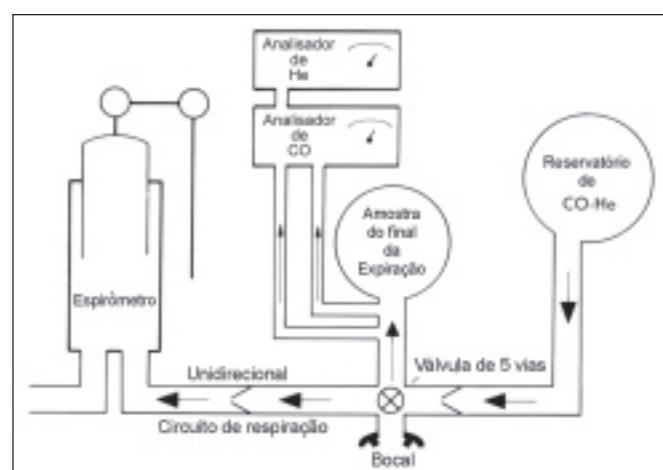


Figura 2 – Esquema geral do sistema para medida da difusão

pio do teste é medir a quantidade (em mililitros) de CO que se difunde para os capilares pulmonares durante uma respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de uma concentração conhecida de CO. O gradiente de pressão médio deve ser calculado durante o período em que a respiração é sustentada (PA_{CO} média – P_{CO} capilar média [PE_{CO}]). Para estimar a PA_{CO} média um gás traçador não difusível, como o hélio, é inalado na mistura – sua diluição irá indicar a diluição equivalente sofrida pelo CO. A fórmula teórica para a capacidade de difusão do pulmão para o CO (D_{CO}) é:

$$D_{CO} = \frac{\text{ml de CO transferido para o sangue por minuto}}{PA_{CO} \text{ média} - PE_{CO} \text{ média}} = \text{ml/min/mmHg}$$

Devido a que a hemoglobina (Hb) tem uma afinidade muito alta para o CO, a pressão parcial do CO no plasma pode ser considerada zero quando a concentração da carboxihemoglobina (COHb) é baixa. A equação então se torna:

$$D_{CO} = V_{CO}/PA_{CO}$$

Assim, o método envolve duas etapas básicas:

- 1) Medir a taxa de captação do CO
- 2) Estimar a pressão alveolar inicial (PA) do CO

Técnica e cálculos

A técnica de respiração única de 10 segundos, com respiração sustentada, é a mais largamente usada⁽³⁾. Os equipamentos variam, mas os princípios básicos são os mesmos. Todos os sistemas têm uma fonte de gás teste, um método para medir o volume inspirado e expirado no tempo e analisadores de gás. Duas técnicas de 10 segundos de respiração única são comumente empregadas: 1) respiração sustentada com uma amostra de gás alveolar colhida em bolsa e 2) respiração sustentada com um analisador de gás de resposta rápida, sem bolsa, para colheita do gás alveolar. Os analisadores de uma amostra coletada em bolsa usualmente exibem graficamente volume contra o tempo. Os analisadores contínuos dão um traçado contínuo do CO e do gás traçador^(3,11).

Respiração sustentada com amostra alveolar em bolsa

Nesta técnica, o paciente inala um volume de gás teste usualmente contendo 10% de hélio (He), 0,3% de CO e 21% de oxigênio (O_2) com o restante de nitrogênio (N_2). O gás teste é sustentado nos pulmões por aproximadamente 10 segundos e, então, gás suficiente é exalado para lavar o espaço morto anatômico e uma amostra alveolar é coletada numa bolsa pequena.

Um sistema habitualmente empregado é esquematicamente mostrado na Figura 4.

A amostra é analisada para se obter as frações das concentrações de CO e He no gás alveolar, FA_{COT} (onde o t é o

tempo da sustentação da respiração) e FA_{He} , respectivamente. A concentração do CO no gás alveolar no início da respiração sustentada (FA_{CO} inicial) é computada como:

$$FA_{CO \text{ inicial}} = F_{iCO} \times FA_{He}/F_{iHe}$$

Onde:

FA_{CO} inicial = fração do CO no início da respiração sustentada (tempo = 0)

F_{iCO} = fração do CO no reservatório (usualmente 0,003)

FA_{He} = fração do He no gás alveolar na amostra do final da expiração

F_{iHe} = fração do He no gás inspirado (usualmente 0,10)

A D_{CO} é então calculada como:

$$D_{CO} = \frac{VA \times 60}{(PB - 47) \times (T)} \times \frac{\ln FA_{COa}}{FA_{COT}}$$

Onde:

VA = volume alveolar (STPD)

60 = correção de segundos para minutos

PB = pressão barométrica

47 = pressão do vapor d'água (PH_2O) a 37°C

T = tempo de respiração sustentada (em torno de 10 segundos)

\ln = logaritmo natural

FA_{COT} = fração do CO no gás alveolar ao final da difusão

VA pode ser calculado a partir da diluição do He:

$$VA = \frac{VI}{FA_{He}/F_{iHe}} \times \text{fator correção STPD}$$

Onde:

VI = volume do gás teste inspirado

FA_{He} = fração do He no gás alveolar

F_{iHe} = fração do He no gás inspirado (conhecido)

Uma simplificação do método acima é largamente empregada. Se ambos os analisadores de He e CO são calibrados para uma escala semelhante (tipicamente 0 a 10 para o He e 0 a 100 para o CO com ar e a mistura, respectivamente), pode-se presumir que os dois gases são diluídos igualmente durante a inspiração.

Devido a que nenhum He deixa o pulmão durante a respiração sustentada, sua concentração no gás alveolar deve ser igual ao do CO antes que qualquer difusão ocorra.

A relação de desaparecimento do CO dos alvéolos pode ser assim expressa:

$$\ln (FA_{He}/FA_{COT})$$

Onde:

FA_{He} = fração do He na amostra alveolar, igual a FA_{COa}

FA_{COT} = fração do CO na amostra alveolar após a respiração sustentada

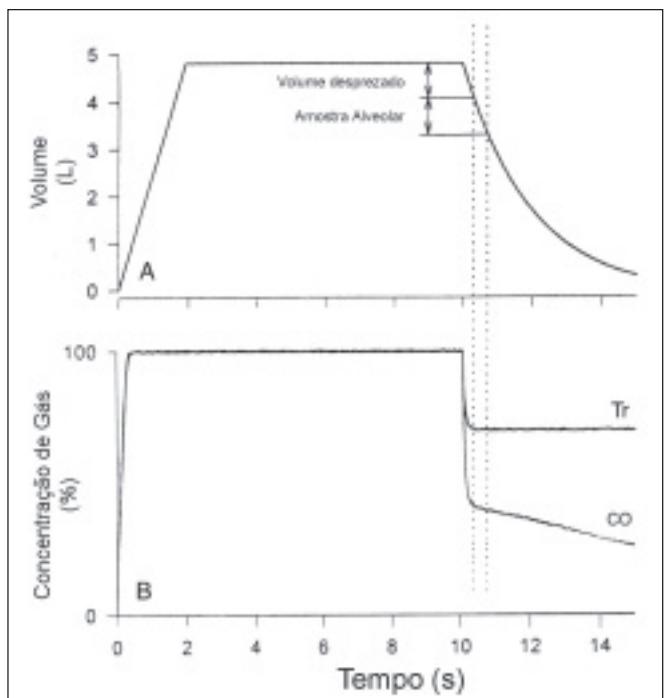


Figura 3 – Análise da amostra dos gases de medida da difusão

Esta técnica evita a necessidade de analisar as concentrações absolutas dos dois gases. Contudo, ela requer que os analisadores sejam lineares entre si. Análise do CO é freqüentemente feita usando analisadores infravermelhos, e seu débito é não linear. Cuidado deve ser tomado para assegurar que as leituras corrigidas para o CO sejam usadas na computação. Esta correção é facilmente realizada eletronicamente ou via software nos sistemas computadorizados. A linearidade do sistema deve situar-se dentro de 1% da escala plena. Isto significa que qualquer desvio ou não linearidade não deve causar mais de 1% de erro quando se analisa uma concentração de gás conhecida.

Respiração sustentada com analisador de resposta rápida^(3,11,12)

Nesta técnica, o paciente inala um volume de gás teste contendo 0,3% de metano ou outro gás inerte, 0,3% CO, 21% de O₂ e balanço de N₂. O gás teste é sustentado nos pulmões por aproximadamente 10 segundos e durante a expiração o gás inerte e as concentrações de CO são analisados continuamente por um analisador de resposta rápida, eliminando a necessidade de coletar uma amostra em uma bolsa. Inicialmente há um rápido aumento na concentração dos gases (Figura 3A); após a sustentação, o paciente expira e há um rápido declínio nas concentrações seguido de um platô, que reflete o esvaziamento alveolar; a concentração do CO é menor pela difusão.

O tempo médio observado no platô alveolar é facilmente calculado e sua posição pode ser mudada manual-

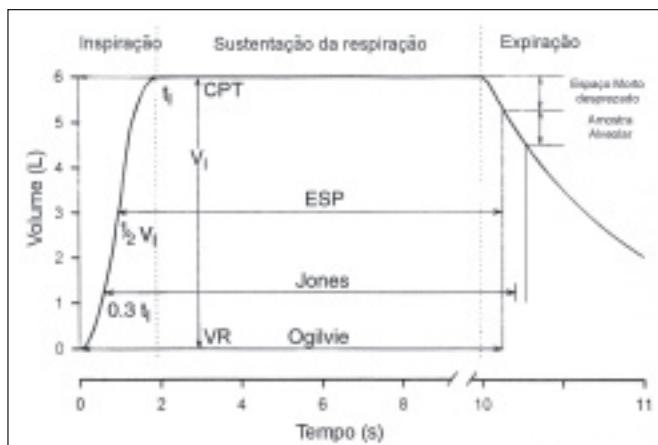


Figura 4 – Medidas de tempo na manobra da difusão

mente. Sistemas com cromatografia podem ser usados para análise dos gases. Neon é usado como gás traçador. Os sistemas são altamente acurados, mas a troca periódica da coluna de cromatografia resulta em maiores custos.

Outros detalhes técnicos – A resistência do circuito deve situar-se abaixo de 1,5cmH₂O/L/s num fluxo de 6L/s. Isto é importante para permitir a respiração rápida do VR até a CPT. O dispositivo de tempo deve ter acurácia de 1%, isto é, o erro em 10s deve ser menor que 100ms. A maioria dos sistemas computadorizados emite um sinal ou uma coluna é assinalada na tela do computador ao final dos 10 segundos para que se proceda à expiração.

Logo após o início da inspiração e durante a manobra expiratória a difusão de CO continua ocorrendo. Isto levou a diversas maneiras de cálculo do tempo de respiração sustentada. Atualmente se aceita que o método de Jones-Meade deve ser preferido (Figura 4). O tempo é computado após a passagem de 30% da inspiração máxima até a metade da coleção da amostra do gás alveolar.

Uma maneira teoricamente mais acurada para levar em conta as mudanças de volume no tempo durante a inspiração e expiração é usar três equações separadas para a D_{CO} durante a inspiração, respiração sustentada, e expiração (a técnica das “três equações”). Este algoritmo é comercialmente disponível, mas suas vantagens clínicas não são claras.

Correções devem ser feitas para o espaço anatômico do indivíduo (V_{EM}), bem como do espaço morto da válvula e da bolsa. O espaço morto anatômico deve ser calculado como 2,2ml/kg de peso ideal. O fabricante deve especificar o V_{EM} do equipamento; não deve exceder 100ml, incluindo qualquer filtro utilizado. O espaço morto anatômico e do instrumento são subtraídos do volume inspirado (Vi) antes que o volume alveolar (VA) seja calculado.

Todo o volume de gás deve ser corrigido de ATPS para BTPS, para cálculo da D_{CO}. O VA, contudo, quando usado para calcular a relação D_{CO}/VA, é normalmente expresso

em unidades BTPS. A acurácia do volume deve seguir as normas referidas no capítulo sobre espirometria.

Os analisadores de gás que são afetados pelo CO₂ ou vapor d'água requerem absorventes apropriados.

As manobras de difusão devem ser realizadas depois que o indivíduo permanecer em repouso por cinco minutos. Devido a que o exercício aumenta a difusão, o indivíduo deve abster-se de esforços imediatamente antes do teste⁽¹³⁾. O indivíduo deve ser instruído sobre as manobras. Após expiração até o VR, a inspiração deve ser rápida, mas não forçada. Indivíduos normais deveriam ser capazes de inspirar pelo menos 90% de sua CV em 2,5 segundos. Pacientes com obstrução moderada ou acentuada devem inspirar o mesmo volume dentro de quatro segundos. A sustentação da respiração deve ser relaxada, ou contra a glote ou a válvula fechada. O indivíduo deve evitar pressão intratorácica positiva excessiva (manobra de Valsalva) ou pressão intratorácica negativa excessiva (manobra de Muller), o que diminui e aumenta respectivamente o fluxo sanguíneo intratorácico (e daí a difusão). A expiração após a respiração sustentada deve ser suave e sem interrupções. Um volume da amostra de 0,5 a 1,0L deve ser coletado dentro de quatro segundos. Nos sistemas de difusão com manobra única que analisam o gás continuamente, a inspeção do **washout** do gás traçador é usada para selecionar uma amostra apropriada de gás alveolar.

A média de duas ou mais manobras aceitáveis é feita. Determinações em duplicata devem situar-se dentro de 10% ou 3ml CO/min/mmHg, seja a que for maior da média dos dois testes.

Deve haver uma espera de pelo menos quatro minutos entre as manobras repetidas para permitir a eliminação do gás teste dos pulmões.

CRITÉRIOS PARA ACEITAÇÃO – D_{CO} RESPIRAÇÃO ÚNICA^(1,3,14)

1) O traçado inspiratório de volume do VR até a CPT deve ser rápido e suave.

2) A inspiração deve ser rápida, mas não forçada; menos que 2,5s em indivíduos normais e menos que 4s em pacientes com obstrução.

3) O volume lavado de espaço morto deve situar-se entre 0,75 a 1,00L (0,5L se a CV é menor que 2,0L). Se análise contínua do gás expirado é usada, inspeção visual do lavado do espaço morto deve ser feita.

4) O volume de amostra alveolar deve ser de 0,5 a 1,0L, a menos que análise contínua seja utilizada.

5) O VI deve ser de pelo menos 90% da melhor CV obtida antes.

6) O tempo de sustentação da respiração deve situar-se entre nove a 11 segundos, usando-se o método de Jones. Em normais a D_{CO} não muda com o tempo inspiratório. Em asmáticos e enfisematosos, aumenta com o tempo,

sugerindo que no tempo para realização usual a difusão pode ser limitada pelo transporte reduzido do CO do gás inspirado através do gás alveolar, antes da troca alvéolo-capilar⁽¹⁵⁾.

7) A média de duas ou mais manobras aceitáveis deve constar no relatório. Determinações em duplicata devem estar dentro de 10% ou 3ml CO/min/mmHg.

PREPARAÇÃO DO PACIENTE

1) Pacientes não devem fumar 24 horas antes do teste. Este pedido em geral não é seguido, de modo que o tempo decorrido entre o último cigarro e o teste deve ser registrado.

2) Álcool deve ser evitado por pelo menos quatro horas antes do teste. O etanol interfere com os analisadores e reduz a D_{CO}.

3) O teste deve ser realizado no mínimo duas horas após refeição e exercício intenso deve ser evitado antes do teste, o que pode afetar o volume sanguíneo capilar pulmonar.

4) O paciente deve permanecer sentado por pelo menos cinco minutos antes do teste e permanecer sentado durante o procedimento. O exercício e a posição supina aumentam a difusão em 30-40%, pela redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar⁽¹⁶⁾.

5) O₂ suplementar deve ser interrompido cinco minutos antes do teste. Se isto não for possível, os resultados são difíceis de interpretar.

6) Avaliação dos pacientes:

a) Avalie cada paciente em relação à capacidade para fazer o exame.

b) Avalie a indicação e possíveis fatores que possam interferir nos resultados para uma interpretação adequada.

c) Em pacientes com CV abaixo de 1,5L volume de gás suficiente para análise em geral não é disponível. Nesta situação o teste em geral não deve ser realizado.

PREPARAÇÃO E CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO⁽¹²⁾

Preparação do equipamento

1) Assegure-se de que os absorventes de CO₂ e H₂O (se aplicável) são substituídos na freqüência recomendada pelo fabricante (como indicado pela mudança da cor). Adicionalmente, eles devem ser colocados na ordem apropriada (isto é, o absorvente do CO₂ deve preceder o absorvente de água). Se tubo seletivo permeável é usado, assegure-se de que foi substituído em intervalos apropriados como recomendado pelo fabricante.

2) Ligue o equipamento para permitir o tempo de aquecimento adequado.

3) Assegure-se de que o sistema está livre de vazamentos.

- 4) Cheque o fluxo inspiratório da válvula de demanda.
- 5) Assegure-se de que as colunas de cromatografia, ou elementos para o sistema de medida dos gases estão dentro da vida média e são substituídos na freqüência recomendada pelo fabricante.
- 6) Freqüentemente os sistemas de difusão são complexos e difíceis de desmontar. Nesta situação recomenda-se o uso de filtros de linha.

Calibração (verificação)

- 1) A calibração de volume deve ser feita com uma seringa validada de volume conhecido (ex. 3,00L) a cada dia em que os testes são realizados. A acurácia de volume deve ser de $\pm 3\%$.
- 2) Para grandes estudos ou levantamentos, a calibração do equipamento deve ser checada diariamente antes dos testes, a cada quatro horas durante o uso.
- 3) Calibração dos analisadores dos gases em dois pontos (zero e escala plena) deve ser feita antes de testar cada paciente (muitos sistemas o fazem antes de cada teste).

Controle de qualidade

Material de controle de qualidade inclui:

- 1) Seringa calibrada de volume conhecido (ex. 3,00L)
- 2) Cronômetro
- 3) Padrões biológicos

Freqüência

A cada dia faça o seguinte:

- 1) Cheque a calibração de volume com seringa de volume conhecido;
- 2) Teste vazamento nos sistemas de volume.

A cada trimestre

- 1) Linearidade do analisador dos gases usando cinco a 10 concentrações diferentes feitas diluindo-se um gás fonte.
- 2) Precisão do analisador de tempo usando um cronômetro.
- 3) Padrões biológicos testados no máximo a cada três meses.

4) Controle de qualidade deve ser realizado quando se suspeita de um problema. Por exemplo, quando os dados de um padrão biológico variam excessivamente do basal.

Simulação da D_{CO}

- 1) Conecte uma seringa de volume conhecido com um mínimo de 3,00L, de modo que contenha 1L de ar, na porta bucal do sistema, com o mínimo de espaço morto.
- 2) Retire gás suficiente para encher a seringa.
- 3) Espere cinco a 10 segundos e então ejete volume suficiente no sistema para uma amostra "alveolar" adequada.

- 4) O volume alveolar VA, obtido desta manobra deve igualar o volume da seringa em ATPS $\pm 3\%$.
- 5) Devido a que o gás traçador e o CO são diluídos igualmente, a mudança na sua concentração deveria ser idêntica, e a D_{CO} calculada igual a zero.

Padrão biológico

- 1) Selecione pelo menos três indivíduos saudáveis não fumantes para servir de controles biológicos.
- 2) Estabeleça uma média e desvio padrão (DP) para cada voluntário.
- 3) Realize o teste de D_{CO} em cada padrão biológico regularmente, ou toda vez que houver suspeita de um problema.
- 4) Dois resultados com ≥ 2 desvios padrões da média para cada padrão biológico, ou um resultado ≥ 3 desvios padrões da média requer verificação técnica do sistema.

Limites de tolerância

- 1) Volume dentro de $\pm 3\%$;
- 2) Vazamento: com 3cmH₂O de pressão aplicada, o volume deve variar $< 10\text{ml/min}$;
- 3) Cronômetro: dentro de 1%;
- 4) Padrão biológico: dentro de 10% da média ou dois desvios-padrão, seja qual for o menor.

Registre os dados obtidos.

VARIABILIDADE DA D_{CO}

Pode ser de até $\pm 10\%$ em indivíduos testados longitudinalmente⁽¹⁾. A variação entre diferentes laboratórios pode ser elevada, de até 25%^(1,17). Mesmo com a melhora dos equipamentos e as sugestões para padronização diferenças persistem, embora menores⁽⁵⁾. Duas implicações são óbvias: 1) os pacientes devem ser testados no mesmo equipamento⁽⁴⁾ e 2) ao selecionar uma equação para referência, deve ser escolhido um estudo que tenha utilizado equipamento semelhante.

DISTRIBUIÇÃO DA CAPACIDADE DE DIFUSÃO

Todas as medidas da difusão de CO tratam o pulmão como uma unidade homogênea única. Os pulmões, contudo, atualmente têm uma faixa, ou distribuição, de propriedades difusivas, dependendo da relação da D_m e qVc em unidades pulmonares individuais. Em pulmões normais, a distribuição da difusão se deve grandemente aos efeitos gravitacionais sobre o volume capilar regional e sobre a extensão na distância vertical do pulmão^(18,19). A difusão regional aumenta três vezes à medida que se caminha do ápice para a base⁽¹⁸⁾. Uma distribuição paralela desigual da difusão pode ter efeitos importantes sobre a V_{CO} observada⁽²⁰⁾, porque o decréscimo logarítmico ob-

servado é atualmente uma média regional ponderada pela ventilação de todos os valores regionais para a D_{CO} .

Má distribuição acentuada da ventilação e da difusão, contudo, irá desviar esta média ponderada para unidades com relação mais alta de ventilação para a difusão⁽²¹⁾. Nestas circunstâncias, a curva de decremento observada do CO não é uma função logarítmica única. Diferenças significantes na D_{CO} medida podem assim ocorrer, dependendo do tempo da amostra do CO.

Em adição à distribuição paralela da difusão, existe alguma evidência de que pode haver uma distribuição em série da difusão⁽²²⁾. Esta distribuição em série atualmente reflete a difusão gasosa vias aéreas-alvéolos e pode assim ser considerada uma terceira condutância na equação da difusão. Este efeito de condutância adicional pode se tornar clinicamente importante em alvéolos hiperdistendidos ou disfunção das vias aéreas nos quais o transporte da boca até a membrana capilar alveolar é lento o bastante para afetar a D_{CO} global⁽¹⁵⁾.

INTERPRETAÇÃO

Na interpretação três fatores devem ser considerados além daqueles resultantes de doenças: 1) a obtenção de um teste tecnicamente satisfatório; 2) fatores que podem alterar o resultado, mas que não refletem diretamente a transferência de gás. Estes incluem o efeito do volume pulmonar, anemia, pressão do oxigênio inspirado e nível de COHb e 3) a equação de previstos utilizada⁽¹⁾.

AJUSTES PARA O VOLUME PULMONAR (VA)

VA pode ser entendido como a CPT da qual o espaço morto anatômico é subtraído; usualmente é calculado da diluição de um gás traçador inerte (He ou metano):

$$VA = (V_i - V_{EM}) \times T_{ri}/T_{rt}$$

Onde:

V_i = volume inspirado

V_{EM} = volume do espaço morto

T_{ri} = concentração do traçador inalado

T_{rt} = concentração do gás traçador no tempo t

Uma fonte potencial de erro com este cálculo do VA é a presunção de que o gás traçador inerte ao final da respiração sustentada de 10 segundos misturou-se completamente no espaço alveolar. Isto pode ser verdadeiro em indivíduos normais, com restrição e com obstrução leve/moderada; contudo isto claramente não é verdadeiro com obstrução mais grave. Em pacientes com obstrução acentuada ao fluxo aéreo o VA será significativamente menor do que a CPT.

VA é o volume de distribuição do gás traçador não difusível (em geral hélio), expresso em BTPS, obtido do teste

de respiração única da D_{CO} . D_{CO}/VA é igual a K_{CO} usada por vários autores. D_{CO}/VA indica o valor da D_{CO} ajustado para o VA do indivíduo. O significado fisiológico da D_{CO}/VA é controverso.

A D_{CO} pode ser reduzida por perda de volume pulmonar. Desde que muitas doenças pulmonares afetam ambos, a troca gasosa e o volume pulmonar, valores reduzidos para a D_{CO} tornam difícil saber quanto da alteração da D_{CO} se deve a mudança da troca gasosa e quanto se deve à redução do volume pulmonar. Valores previstos que corrigem para o volume pulmonar deveriam permitir portanto melhor avaliação da troca gasosa⁽²³⁾. D_{CO}/VA tem sido referida como “ D_{CO} corrigida para o volume pulmonar”, implicando que a D_{CO}/VA dá uma avaliação da difusão que é independente do volume pulmonar⁽²⁴⁾. Contudo, este não é o caso^(25,26).

A difusão do CO tem dois componentes: difusão de membrana, que muda com o volume pulmonar e componente sanguíneo, que não muda com alterações do volume pulmonar. Portanto, se um indivíduo normal inspira até 70% da CPT ao realizar uma manobra de D_{CO} , o valor resultante para a D_{CO} não será de 70% do previsto, será maior, já que o débito cardíaco não muda e a perda de superfície alveolar não cai proporcionalmente com o volume, já que a redução dos alvéolos se faz em sanfona, com pequena perda da superfície.

Em normais uma queda de 24% no VA produz uma queda de 10% na D_{CO} . O efeito sobre a D_{CO}/VA é maior, com uma queda de 24% na VA, causando aumento de 20% na K_{CO} .

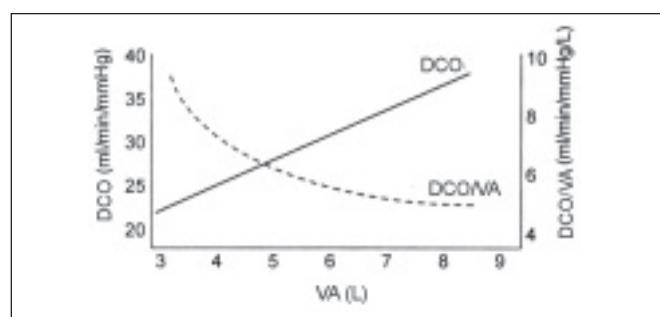


Figura 5 – Relação entre DCO e VA e DCO/VA

O resultado é que em muitas doenças em que a D_{CO} é baixa com VA reduzido, o ajuste pela D_{CO}/VA irá resultar em valores bem menos alterados do que a $D_{CO}\%$ ⁽²⁷⁾.

Em indivíduos normais, D_{CO} aumenta e D_{CO}/VA diminui com o aumento do VA. Em pacientes com VA elevado, a percentagem da D_{CO} é maior que D_{CO}/VA . Em enfisematosos ambos os índices são reduzidos. Em pacientes com doença intersticial difusa, D_{CO} é significativamente menor do que D_{CO}/VA , naqueles com distúrbio restritivo. Usando

correção (considerando a D_{CO} para o VA encontrado e não para o previsto) estas diferenças entre D_{CO} e D_{CO}/VA são minimizadas⁽²⁷⁾.

Assim a D_{CO}/VA encontrada deveria ser comparada a um valor teórico que considere o VA menor do que a feita com VA em inspiração máxima (ou CPT) que consta das equações de predição usuais. Quando se faz este ajuste, os valores percentuais para D_{CO} e D_{CO}/VA se aproximam em muitos casos e, portanto, o ajuste da D_{CO} para o VA será redundante. Isto é observado em pacientes com enfisema e doenças intersticiais. A D_{CO}/VA servirá, entretanto, para separar restrição intrapulmonar, como ocorre nas doenças intersticiais, dos casos com restrição extrapulmonar ou de ressecção pulmonar. A aplicação clínica deste achado é algo limitada, porém pode ser útil em algumas situações como asbestose associada a extensas placas pleurais, ambas podendo resultar em restrição.

Agusti⁽²⁸⁾ encontrou melhor correlação entre D_{CO}/VA (não ajustada) com distúrbio de troca gasosa num grupo de doenças intersticiais em comparação com a D_{CO} . Entretanto, em um estudo brasileiro de 61 pacientes com doenças intersticiais, a saturação de exercício num teste de caminhada se correlacionou igualmente com $D_{CO}\%$ ($r = 0,60$) e $D_{CO}/VA\%$ corrigida ($r = 0,59$), enquanto a correlação com a $D_{CO}/VA\%$ não corrigida foi de apenas 0,37⁽²⁹⁾. O ajuste da difusão para o volume pulmonar se correlacionou mal com a gravidade das doenças intersticiais em um estudo de 38 pacientes⁽³⁰⁾.

Como a queda de volume influencia relativamente pouco a D_{CO} , sua redução reflete mais distúrbio da troca gasosa. A inclusão da D_{CO} corrigida é, portanto, discutível. A medida longitudinal da D_{CO}/VA corrigida poderia retirar o efeito da mudança do volume pulmonar e expressar melhor o efeito sobre a troca gasosa, mas esta aplicação eventual deve ser mais bem validada⁽³¹⁾.

Quando houver interesse em expressar a D_{CO} corrigida, pode-se lançar mão de equações de previstos que incorporam o VA como variável dependente, como a sugerida por Chinn⁽³²⁾ ou por Gaensler⁽³³⁾.

Equações Chinn⁽³²⁾

Masculino

$$D_{CO} = 34,3 \times \text{estatura} + 8,11 \times VA/\text{Estatura}^2 - 0,15 \times \text{idade} - 36,8$$

Limite inferior: previsto - 5,74

Feminino

$$D_{CO} = 14,5 \times \text{estatura} + 6,82 \times VA/\text{Estatura}^2 - 0,06 \times \text{idade} - 9,04$$

Limite inferior = previsto - 4,49

Gaensler⁽³³⁾ avaliou 98 normais. D_{CO} foi medida em quatro volumes de VA entre 50 e 100% da CPT.

Masculino

$$D_{CO} = 3,75 \times VA - 0,153 \times \text{idade} + 19,93$$

Feminino

$$D_{CO} = 5,38 \times VA - 0,083 \times \text{idade} + 7,72$$

CONCENTRAÇÃO DA HEMOGLOBINA (Hb), CARBOXIHEMOGLOBINA (COHb) E ALTITUDE

A correção rotineira da D_{CO} para a Hb e, portanto, a medida rotineira da Hb é controversa. A ATS a recomenda fortemente⁽³⁾, mas não diz que é obrigatória. A medida é particularmente importante quando é provável que o valor da Hb esteja reduzido (ex. hemorragia, neoplasia, ou exposição a medicações citotóxicas) ou provavelmente irá mudar em diferentes ocasiões em pacientes seguidos longitudinalmente⁽¹⁾. Os valores encontrados corrigidos e não corrigidos devem ser relatados.

Correções para concentrações de Hb anormal devem ser aplicadas usando o valor atual da Hb. A D_{CO} medida deve ser corrigida de modo que o valor relatado seja padronizado para uma Hb de 14,6g% para homens adultos e adolescentes, e para 13,4g% para mulheres e crianças abaixo de 15 anos de idade, de ambos os sexos. O fator de correção para homens pode ser calculado como se segue^(3,14):

$$\text{Correção Hb} = \frac{(10,2 + \text{Hb})}{1,7 \times \text{Hb}}$$

A equação para mulheres e crianças abaixo de 15 anos de idade é como segue:

$$\text{Correção Hb} = \frac{(9,38 + \text{Hb})}{1,7 + \text{Hb}}$$

A D_{CO} pode então ser corrigida:

$$D_{CO} \text{ ajustada para Hb} = \text{Correção Hb} \times D_{CO} \text{ observada}$$

Mais recentemente foi sugerido que o ajuste da D_{CO} para concentração de hemoglobina é linear e independente dos valores observados da D_{CO} , enquanto as fórmulas acima descritas são curvilíneas, a correção da D_{CO} variando com os valores medidos⁽³⁴⁾. Com base neste estudo⁽³⁴⁾, foram propostas as seguintes correções para o ajuste da D_{CO} para uma hemoglobina padrão de 14,6g/dl para homens e 13,4g/dl para mulheres:

$$D_{CO} \text{ ajustada (homens)} = D_{CO} \text{ observada} + 1,40 (14,6 - \text{Hb})$$

$$D_{CO} \text{ ajustada (mulheres)} = D_{CO} \text{ observada} + 1,40 (13,4 - \text{Hb})$$

Esta última correção é considerada mais correta (Crapo, 1998, ATS postgraduate course) e deverá ser futuramente incorporada aos sistemas informatizados.

Os indivíduos não devem fumar 24 horas antes de realizar a difusão para reduzir o CO no sangue, mas muitos não seguem a recomendação. Indivíduos normais podem ter 1 a 2% COHb mas as equações de referência incorporam este achado. A repetição de testes de difusão resulta

em acúmulo no sangue de COHb (0,6% para cada teste), mas, se o número de tentativas é limitada a cinco, o efeito é menor que 3% e pode ser ignorado.

Se medidas de carboxihemoglobina forem disponíveis, a D_{CO} pode ser ajustada pela seguinte equação:

$$D_{CO} \text{ ajustada} = D_{CO} \text{ medida} \times (1,00 + \frac{\% \text{ COHb}}{100})$$

A D_{CO} varia inversamente com mudanças na pressão alveolar de oxigênio (PAO_2). Desde que o CO e o O_2 competem pelos mesmos locais de ligação na Hb, qualquer fator que reduza a PO_2 alveolar dá ao CO uma vantagem competitiva e irá resultar numa D_{CO} elevada e vice-versa. Os dois elementos que mais comumente afetam a PO_2 alveolar durante um teste de D_{CO} são a tensão do gás no teste e a altitude do laboratório. A ATS recomenda⁽³⁾ que a concentração do O_2 seja de 21% em laboratórios situados ao nível do mar ou baixas altitudes. Com a redução da PiO_2 a difusão sobe. A D_{CO} aumenta aproximadamente 0,15% para cada mmHg de redução na PAO_2 , porém equação para ajuste, no Brasil, irá resultar em diferença de menos de 1ml/min/mmHg na D_{CO} , de modo que se pode usar a concentração de 21% de O_2 na mistura e desprezar o fator de correção para a altitude.

OUTROS FATORES

Tabagismo – a D_{CO} é em média 4 a 5ml/min/mmHg menor em fumantes atuais por um efeito agudo (sobre função pulmonar e cardiovascular e produção COHb) e crônico^(35,36). A cessação do tabagismo freqüentemente resulta em elevação da D_{CO} ⁽³⁷⁾.

Variação diurna – a D_{CO} cai 0,4%/hora das 6 da manhã às 6 da tarde, por acúmulo de COHb e queda da Hb^(38,39). A correção para este fator é desnecessária.

A D_{CO} em geral não muda na gravidez⁽⁴⁰⁾. Durante o ciclo menstrual a difusão muda até 13%. O maior valor é observado logo antes da menstruação e o menor valor no terceiro dia da menstruação⁽⁴¹⁾. Isto não se relaciona com mudanças da Hb, que em geral não ocorrem.

VALORES DE REFERÊNCIA

Existe grande variação nos valores previstos para a D_{CO} , mais do que para outros testes de função pulmonar. Idealmente, os laboratórios deveriam escolher equações de referência que mais apropriadamente representam sua metodologia técnica e as características biológicas de sua clientela. Sugere-se que pelo menos 15 indivíduos de cada sexo, não fumantes, assintomáticos, não obesos, e com Hb normal e exame físico do tórax e abdome normal sejam testados e a equação com menor soma dos resíduos, selecionada para uso.

Existem diversas equações de referência na literatura, incluindo uma nacional^(42,47). A equação nacional foi obtida em um equipamento *MedGraphics*, por manobra única. Seus valores são elevados, semelhantes aos propostos por Crapo⁽⁴⁴⁾, e devem ser validados para outros equipamentos.

TABELA
Equações de referência para D_{CO} em adultos

Referência	N	Equação	EPE
Homens			
Crapo	123	0,410 est - 0,210 idade - 26,31	4,82
Paoletti	80	0,441 est - 0,1936 idade - 31,3822	5,79
Knudson	71	0,3551 est - 0,2741 idade - 11,3527	4,57
Neder	50	0,32 est - 0,13 idade - 13,07	6,01
Roca	194	0,3674 est - 0,1961 idade - 21,8982	4,40
Miller	74	0,1646 est - 0,229 idade + 12,9113	4,84
Mulheres			
Crapo	122	0,256 est - 0,144 idade - 8,36	3,57
Paoletti	291	0,1569 est - 0,0677 idade + 5,0767	4,31
Knudson	99	0,1872 est - 0,1460 idade + 3,8821	3,50
Neder	50	0,18 est - 0,075 idade + 0,20	2,42
Roca	167	0,1369 est - 0,1233 idade + 0,0917 peso + 1,8879	2,91
Miller	159	0,1602 est - 0,1111 idade + 2,2382	3,95

A maioria das equações utiliza altura, sexo e idade para prever a D_{CO} . Em obesos, elevação da D_{CO} tem sido descrita, porém, em um estudo recente de 43 obesos mórbidos com padrão restritivo, a D_{CO} não estava elevada⁽⁴⁸⁾.

Interpretação – Classificação

Elevada	Acima de 140% previsto
Normal	75 – 140%
Redução leve	61 – 75%
Redução moderada	41 – 60%
Redução acentuada	≤ 40%

São disponíveis equações alternativas que usam o volume alveolar como variável dependente (ver volume alveolar).

Se a equação dispõe de limites expressos em EPE ou percentil 5%, utilizá-los para caracterizar valores na faixa de referência.

A medida pode variar no mesmo indivíduo ± 10%⁽⁴⁹⁾.

Qualidade – o controle de qualidade no teste da D_{CO} é critico. Num laboratório com bom controle de qualidade o teste deve variar no máximo 3ml/min/mmHg, em condições de estabilidade.

APLICAÇÕES CLÍNICAS PARA A D_{CO}

A D_{CO} é uma condutância e seu inverso uma resistência. Quando resistências são colocadas em série temos:

$$\frac{1}{D_{CO}} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{qVc}$$

$1/Dm$ é a resistência da membrana alvéolo-capilar e o plasma, e $1/qVc$ é a resistência dentro das células vermelhas do capilar pulmonar.

qVc é a velocidade de combinação do CO com a Hb intracelular em 1ml de sangue normal expressa em ml CO/min/mmHg e Vc é o volume do leito capilar em ml.

$1/Dm$ inclui a resistência à difusão da membrana pulmonar, mas também inclui a resistência de uma camada estagnada de plasma.

Anormalidades na D_{CO} podem se dever a problemas no pareamento ar-sangue, na membrana em si, ou no volume sanguíneo capilar. O mesmo processo de doença pode às vezes resultar em mais de um mecanismo anormal, algumas vezes com efeitos opostos; DPOC, por exemplo (enfisema reduz a D_{CO}) com policitemia (que aumenta a D_{CO}).

As doenças em geral reduzem o componente de membrana e o capilar, já que ambos são freqüentemente afetados em conjunto, como nas doenças intersticiais.

D_{CO} – Indicações

- ✓ Diagnóstico diferencial de obstrução ao fluxo aéreo
- ✓ Detecção precoce da doença pulmonar intersticial
- ✓ Diagnóstico diferencial de restrição de volume pulmonar
- ✓ Avaliação de incapacidade em doenças intersticiais e DPOC
- ✓ Acompanhamento de doenças intersticiais
- ✓ Avaliação pré-operatória de ressecção pulmonar

DPOC

O reconhecimento e a presença de enfisema requer uma ampla abordagem, incluindo história clínica, avaliação da obstrução ao fluxo aéreo com espirometria de rotina, avaliação radiológica com ênfase sobre a CPT, e avaliação da D_{CO} ⁽⁵⁰⁾.

Em DPOC a D_{CO} reduzida é um dos melhores marcadores funcionais do enfisema^(51,52), um marcador razoável para troca gasosa anormal com exercício, um preditor razoável da limitação de exercício, um marcador para rápida perda do VEF₁ e marcador de sobrevida diminuída^(21,53,54).

Dentre as doenças obstrutivas, a redução da D_{CO} é indicativa de enfisema, já que há perda da superfície alveolar e destruição do leito capilar pulmonar.

Em fumantes, por outro lado, há uma redução da D_{CO} , mesmo corrigida para a COHb, que se desenvolve rapidamente após o início do tabagismo e reverte após seu aban-

dono, se o tabagismo não for de longa duração^(38,55). As bases para este achado são obscuras.

Sendo as bases pulmonares mais ventiladas e perfundidas, não é surpreendente que a D_{CO} se correlacione melhor com enfisema de lobos inferiores do que de lobos superiores, mesmo quando este é extenso⁽⁵⁶⁾. Nesta situação a TCAR pode detectar melhor o enfisema.

Enfisema é definido anátomo-patologicamente, porém sua quantificação pode ser realizada por diversos métodos, em geral macroscópicos. Não é surpreendente que vários estudos que avaliaram a extensão do enfisema macroscopicamente tenham encontrado melhores correlações para a TCAR em relação à medida da D_{CO} ^(50,57). Entretanto, se o enfisema deve ser quantificado, ele deve ser medido microscopicamente⁽⁵⁸⁾. Quando a extensão do enfisema microscópico é comparada com a estimada pela TCAR e pela D_{CO} , a correlação com esta é um pouco melhor. Gevenois⁽⁵⁹⁾ comparou o enfisema microscópico com a TCAR (baseada na atenuação) e com a D_{CO} em 38 indivíduos operados. O coeficiente de correlação da D_{CO}/VA com enfisema microscópico (distância média entre as paredes) foi de -0,72, $p < 0,001$. O coeficiente de correlação do enfisema estimado pela TCAR com o enfisema microscópico foi de 0,64.

Em outro estudo, em que a extensão do enfisema microscópico foi estimada pela área de superfície dos espaços aéreos por unidade de volume e correlação foi feita com D_{CO}/VA , o coeficiente encontrado foi de -0,84⁽⁵⁸⁾.

A quantificação visual do enfisema na TCAR se correlaciona bem com a D_{CO} . Boa correlação indica boa concordância entre duas medidas, mas não que as duas medem exatamente a mesma quantidade de uma mesma variável. Os dois testes são válidos para medida da extensão ao enfisema, porém a TCAR subestima o grau da doença^(60,61).

A correlação entre extensão de enfisema e D_{CO} , entretanto, não é perfeita, de modo que em casos individuais pode haver enfisema significativo com D_{CO} normal. Em um estudo recente⁽⁶²⁾, quatro pacientes com deficiência de $\alpha 1$ AT, tinham enfisema evidente na TCAR e D_{CO} normal. Em pacientes jovens com obstrução irreversível ao fluxo aéreo, a alfa-1-antitripsina deve ser dosada, e TCAR e D_{CO} devem ser solicitadas. Muitos recebem o diagnóstico de asma, porque sibilância associada é comum. D_{CO} normal em casos de enfisema panlobular é explicada pela perda da ventilação e da perfusão nas mesmas áreas (a difusão diminuída reflete a desproporção membrana/perfusão).

Em pacientes não fumantes com doença obstrutiva não responsiva a broncodilatador e curso de corticosteróide, deve-se considerar a possibilidade de bronquioliteobliterante, porém casos eventuais de difusão reduzida na presença de doença de pequenas vias aéreas têm sido descri-

tos, com enfisema escasso ou ausente⁽⁶³⁾. Obstrução fixa e prolongada de vias aéreas periféricas poderia resultar em perda da retração elástica através de mecanismo desconhecido, a despeito da ausência de enfisema (porém o diagnóstico da ausência de enfisema foi feito pela TCAR em vários destes casos e em apenas alguns pela microscopia)⁽⁶³⁾.

Em pacientes com doença pulmonar bolhosa a medida da D_{CO} é interessante. As bolhas são quase sempre não ventiladas, de modo que a difusão corrigida para o volume, se reduzida, expressa a presença de enfisema no restante do parênquima e sugere que a ressecção das bolhas não será benéfica⁽⁶⁴⁾.

Além de estimar a extensão do enfisema, a capacidade de difusão é de valor também em DPOC por diversos motivos: 1) se muito reduzida é preditiva de queda da $SatO_2$ com exercício; 2) se correlaciona com o desempenho de exercício máximo, e com a distância caminhada⁽⁵³⁾; 3) estudos prospectivos sugerem que reduções na D_{CO} inicial são preditivas de declínio funcional. Em um estudo em dois grupos de fumantes com redução normal ou rápida do VEF_1 no tempo, a D_{CO} basal foi o principal fator preditivo de declínio rápido no VEF_1 ⁽⁶⁵⁾; 4) em termos de sobrevida, D_{CO} pode ter valor preditivo. Em pacientes hipoxêmicos, a sobrevida com o uso de O_2 é significativamente menor quando a D_{CO} é reduzida (pela extensão do enfisema)^(66,67).

Em DPOC o VEF_1 em percentagem está geralmente mais alterado que a $D_{CO}\%$. Se o paciente tem obstrução leve e D_{CO} acentuadamente reduzida, procurar outra causa; entretanto enfisema extenso às vezes resulta em espirometria normal ou pouco alterada e D_{CO} muito baixa⁽⁶⁸⁾.

Enfisema associado a fibrose pulmonar idiopática não é infreqüente, já que o tabagismo é um fator de risco para ambos. Há freqüentemente enfisema centrolobular em lobos superiores associado a fibrose nas bases. Nestes casos a CV e a CPT são mais preservadas, mas a difusão do CO (e a queda da PaO_2 com exercício) é profundamente alterada⁽⁶⁹⁾.

Em portadores de DPOC com VEF_1 semelhante, a D_{CO} é menor em pacientes desnutridos e mais preservada nos obesos^(70,71).

ASMA

Difusão normal ou aumentada em pacientes com obstrução importante ao fluxo aéreo sugere que a obstrução pode ser causada por asma, mais do que DPOC⁽⁷²⁻⁷⁶⁾. Asmáticos com reversibilidade incompleta da obstrução têm D_{CO} preservada quando comparados aos pacientes com DPOC⁽⁷²⁾. A medida da D_{CO} é especialmente útil nesta situação. Não raramente a difusão é baixa, demonstrando tratar-se de enfisema e tornando inútil a prescrição de corticosteróides.

As razões fisiológicas para D_{CO} elevada em asmáticos incluem perfusão elevada de lobos superiores (pela vasoconstricção em áreas mal ventiladas pela obstrução), volume sanguíneo capilar aumentado secundário a pressões pleurais mais negativas ou artefato⁽²¹⁾, pela maior difusão em áreas melhor ventiladas e que se esvaziam mais rapidamente, sendo mais representadas na coleta do gás alveolar.

A D_{CO} em asmáticos deve ser medida: 1) Em pacientes mais idosos ou naqueles que fumam ou estão expostos a partículas, gases ou fumaças; 2) Se a obstrução não é revertida após tratamento com broncodilatadores ou corticosteróides; 3) Em pacientes com suspeita de asma ocupacional e fumantes, uma D_{CO} reduzida sugere mais enfisema do que asma.

DOENÇAS INTERSTICIAIS

A D_{CO} é o teste de função pulmonar mais sensível para as doenças intersticiais difusas. Freqüentemente é o primeiro e às vezes o único teste anormal em pacientes com doença intersticial precoce.

Em um estudo clássico de 44 pacientes dispnéicos com radiografias normais e doença intersticial provada por biópsia, a D_{CO} estava reduzida em 73%, a CV em 57% e a CPT em 16%⁽⁷⁷⁾. D_{CO} baixa com dispneia inexplicada aponta para doenças intersticiais (ou hipertensão pulmonar).

Nas doenças difusas o valor da D_{CO} raramente é de valor diferencial, embora em doenças como fibrose pulmonar idiopática o teste é praticamente sempre alterado, e é freqüentemente normal na sarcoidose, as duas doenças difusas mais comuns.

A D_{CO} ajuda no diagnóstico diferencial de restrição, identificada por volumes pulmonares reduzidos. D_{CO} baixa sugere doença pulmonar intersticial. Uma D_{CO} normal corrigida para o volume é compatível com uma causa extrapulmonar para a restrição, tal como obesidade, derrame ou espessamento pleural, fraqueza neuromuscular ou cifoescoliose. Entretanto, D_{CO} normal não exclui doença intersticial. Na pneumonite de hipersensibilidade, por exemplo, o teste não é sempre anormal, devido ao envolvimento preferencial de bronquíolos em muitos casos.

Na sarcoidose a troca gasosa é preservada até fases tardias da doença, porque a doença acomete mais a rede linfática pulmonar^(78,79). As reduções da CV são freqüentemente mais importantes e servem melhor para o acompanhamento^(80,81). D_{CO} reduzida significa em geral doença avançada⁽⁸¹⁾.

Na FPI a D_{CO} é quase sempre reduzida e sua redução se correlaciona bem com a extensão da doença avaliada por biópsia ou por tomografia⁽⁶⁹⁾. Valores abaixo de 40% do previsto se associam a sobrevida pobre e são indicativos de envio para transplante^(82,83).

A D_{CO} é precocemente reduzida na asbestose. Fibras de asbestos são depositadas em bronquíolos e redução na relação VEF₁/CVF e achados de alveolite no LBA se correlacionam com achados na TCAR indicativos de asbestose, em indivíduos expostos, com achados radiológicos duvidosos⁽⁸⁴⁾.

Em outro estudo de indivíduos expostos a asbesto, a D_{CO} diminuída foi encontrada isoladamente em aproximadamente 20% (53 de 286), com radiografia de tórax normal. Quarenta eram fumantes e 13 não fumantes. Pacientes com D_{CO} baixa tinham pior desempenho no exercício e maior grau de alveolite no LBA⁽⁸⁵⁾.

Na silicose a D_{CO} reflete tanto a silicose quanto o enfisema associado, comum em fumantes⁽⁸⁶⁾. O grau de enfisema determina freqüentemente o nível de função pulmonar na silicose.

Redução moderada a acentuada da D_{CO} na presença de volumes pulmonares normais em um paciente com doença pulmonar intersticial sugere⁽⁸⁷⁾:

- ✓ Enfisema combinado com DPI
- ✓ Doença vascular pulmonar
- ✓ Histiocitose X
- ✓ Linfangioleiomatomate

D_{CO} é largamente usada como um marcador de progressão ou para monitorizar o tratamento em pacientes com doenças pulmonares intersticiais. Pacientes com melhora na D_{CO} têm melhor sobrevida em fibrose pulmonar idiopática, enquanto a queda é preditiva de mortalidade aumentada⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾.

CVF e difusão são as variáveis fisiológicas que melhor refletem a extensão global da FPI e dão informações significativas para a progressão da doença⁽⁹²⁾. Em pacientes com DPI a D_{CO} é freqüentemente mais sensível para detectar melhora ou piora em comparação com os volumes pulmonares. Em fumantes, freqüentemente a CVF é normal, sendo a D_{CO} profundamente reduzida pela presença de enfisema concomitante^(69,93).

Recentemente, a ATS⁽⁹⁴⁾ considerou que a resposta ao tratamento em portadores de FPI deve envolver mudança em dois ou mais dos seguintes em duas visitas consecutivas separadas por três a seis meses:

- a) sintomas – dispneia ou tosse
- b) alterações radiológicas – radiografia simples ou TCAR
- c) alterações funcionais definidas por dois ou mais dos seguintes
 - ✓ 10% da CV ou CPT (no mínimo 200ml)
 - ✓ 15% na D_{CO} (no mínimo 3ml/min/mmHg ou mais)

QUEDA DO O_2 COM EXERCÍCIO

Diversos estudos avaliaram a correlação entre D_{CO} reduzida e queda do O_2 com exercício, em DPOC e doenças intersticiais⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾. Quando a D_{CO} está abaixo de 50% há

geralmente queda do O_2 com exercício, mas isto depende da equação utilizada⁽⁹⁹⁾.

Em 61 pacientes com DPI, a D_{CO} se correlacionou significativamente com a $SatO_2$ ao final do teste de caminhada de seis minutos ($r = 0,60$, $p < 0,001$), em um estudo brasileiro⁽²⁹⁾. Entretanto, existem grandes variações individuais na correlação entre D_{CO} e queda da $SatO_2$, o que torna necessária a realização dos dois testes em doenças intersticiais.

DOENÇAS VASCULARES

A D_{CO} reflete o tamanho da área de superfície capilar funcionante exposta a ambos, o ar e o sangue. A D_{CO} é caracteristicamente aumentada com elevação da perfusão pulmonar de repouso, como ocorre com *shunt* esquerda-direito significativo, defeito do septo atrial e ducto arterial patente. Na ICC, a difusão pode ser normal ou baixa, sendo mais freqüentemente reduzida nos fumantes^(100,101). A D_{CO} na insuficiência cardíaca se correlaciona com o $\dot{V}O_2$ no exercício máximo⁽¹⁰²⁾. Na ICC, o volume sanguíneo capilar é aumentado, o que tende a elevar a D_{CO} , porém o componente de membrana tende a ser reduzido, pelo edema intersticial. Na presença de estertores e ICC mais avançada, a D_{CO} geralmente é reduzida⁽¹⁰²⁾.

Nas doenças da circulação pulmonar a D_{CO} é reduzida de maneira variável⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Na embolia pulmonar a difusão permanece freqüentemente anormal, sugerindo obstrução residual do leito vascular. Na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica a D_{CO} pode persistir reduzida mesmo após tromboendarterectomia.

Na hipertensão pulmonar primária a D_{CO} é normal ou reduzida. A D_{CO} se correlaciona com a resistência vascular pulmonar⁽¹⁰⁶⁾. Quando reduzida aponta para pior sobrevida⁽¹⁰⁷⁾.

O transplante cardíaco freqüentemente resulta em queda da D_{CO} ^(108,109).

Pacientes com fenômeno de Raynaud primário apresentam queda da D_{CO} 30 minutos após a indução de Raynaud por mergulho das mãos em água fria, o que não ocorre na forma secundária⁽¹¹⁰⁾. A aplicação clínica é limitada.

O CO é captado por hemácias encontradas no espaço extravascular pulmonar, bem como pelo sangue nos capilares pulmonares. D_{CO} aumentada é um marcador com certa utilidade em hemorragia intrapulmonar, como na síndrome de Goodpasture, hemossiderose e vasculites⁽¹¹¹⁾. Medidas diárias são sugeridas. Aumento de mais de 50% sugere sangramento ativo recente. O valor deve ser corrigido para a anemia.

Em hepatopatas avançados, a difusão é freqüentemente reduzida; pela vasodilatação pulmonar a distância para a difusão se eleva⁽¹¹²⁾.

ESCLERODERMIA

Uma queda na D_{CO} pode ser primeiro sinal de que os pulmões são afetados em doenças sistêmicas, como as colagenoses.

Na esclerose sistêmica progressiva a D_{CO} pode estar reduzida pela presença freqüente de pneumonia intersticial ou pela esclerose vascular com hipertensão pulmonar⁽¹¹³⁾. Como observado na FPI, a D_{CO} é o teste funcional que melhor se correlaciona com a extensão da doença na TC ($r = -0,70$ em um estudo de 64 doentes⁽¹¹⁴⁾). Os volumes pulmonares se correlacionam mal. Igualmente a resposta ao tratamento avaliada pela D_{CO} tem valor prognóstico. Em 103 pacientes com esclerodermia os tratados com ciclofosfamida tiveram maior estabilização ou melhora da CV e difusão. Os respondedores tiveram maior sobrevida⁽¹¹⁵⁾. Queda rápida da D_{CO} ou dos volumes pulmonares prediz sobrevida pobre⁽¹¹⁶⁾.

Há correlação entre neutrófilos no LBA, D_{CO} baixa e achados indicativos de fibrose na TCAR⁽¹¹⁷⁾. Estes pacientes têm maior declínio funcional, a D_{CO} , as vezes, caindo isoladamente⁽¹¹⁸⁾.

Redução da D_{CO} na ausência de doença intersticial aparente ou redução acentuada na presença de CV preservada sugere hipertensão pulmonar⁽¹¹⁹⁾.

LESÃO PULMONAR POR FÁRMACOS E RADIOTERAPIA

Certas drogas lesam freqüentemente os pulmões, como a bleomicina e a amiodarona. A medida da D_{CO} poderia indicar lesão precoce. Inicialmente⁽¹²⁰⁾, a queda da D_{CO} foi linearmente relacionada à dose de bleomicina fornecida e sugeriu-se que poderia preceder alterações espirométricas ou radiológicas. Entretanto, diversos estudos posteriores demonstraram que a D_{CO} não é útil para predizer lesão pulmonar pela bleomicina⁽¹²¹⁻¹²³⁾. O mesmo foi observado com o uso da amiodarona. A D_{CO} não é adequada para predizer toxicidade. Um estudo avaliou prospectivamente D_{CO} e a espirometria em 91 pacientes que estavam em uso de amiodarona por arritmias refratárias. Pacientes assintomáticos nos quais a D_{CO} caiu não desenvolveram toxicidade pulmonar no ano seguinte, apesar de continuarem o uso da amiodarona⁽¹²⁴⁾; em pacientes portadores de DPOC e naqueles submetidos a cirurgias, não há maior toxicidade pulmonar pela amiodarona, nem maior queda da D_{CO} ⁽¹²⁵⁾. Paciente submetidos à radioterapia desenvolvem queda da D_{CO} ⁽¹²⁶⁾.

DISPNÉIA

Em pacientes com dispneia e espirometria normal, uma D_{CO} reduzida pode indicar doença da circulação pulmonar, como embolia crônica, hipertensão pulmonar primária ou envolvimento vascular por colagenose ou vasculites, enfisema e doença intersticial precoce⁽¹²⁷⁾. Fumantes disp-

néicos com radiograma e espirometria normais podem ter enfisema centrolobular pela TCAR; o grau de enfisema se correlaciona com a redução na D_{CO} ⁽⁶⁸⁾.

Na investigação de dispneia de causa obscura, a medida da D_{CO} deve ser solicitada após ecocardiograma, espirometria e testes de broncoprovocação inconclusivos.

AVALIAÇÃO DE INCAPACIDADE

Em DPOC e DPI, valores de D_{CO} abaixo de 30 ou 40% caracterizam incapacidade⁽¹²⁸⁾.

D_{CO} AUMENTADA

O volume sanguíneo capilar é um determinante fundamental da D_{CO} . Está aumentado (e a D_{CO} também):

- ✓ quando os capilares pulmonares são recrutados, como ocorre durante o exercício
- ✓ quando o paciente está na posição supina
- ✓ durante uma manobra de Mueller
- ✓ quando existe um shunt cardíaco esquerda para direita

Baylor⁽¹²⁹⁾ avaliou D_{CO} elevada para o volume alveolar em 18 pacientes; 16 tinham CV diminuída por obesidade, doença pleural e disfunção diafragmática. A elevação da D_{CO}/VA foi atribuída:

1) aumento no volume sanguíneo capilar (obesidade, policitemia, pressão pleural negativa).

2) redução do VA que não afeta o leito capilar pulmonar – doença pleural, doença neuromuscular.

Outro estudo⁽¹³⁰⁾ encontrou D_{CO}/VA elevada em 27 casos, 2/3 dos quais tinham hemorragia alveolar.

PRÉ-OPERATÓRIO

Devido à sua sensibilidade em identificar anormalidades parenquimatosas ou vasculares, a D_{CO} pode ser particularmente efetiva em predizer dificuldades de troca gássica após toracotomia⁽¹³¹⁾.

A utilidade da D_{CO} em prever complicações pós-operatórias após ressecção pulmonar tem sido extensamente avaliada. Estudos recentes demonstraram que a D_{CO} (% previsto) é o preditor mais importante de mortalidade e complicações pós-operatórias⁽¹³²⁻¹³⁵⁾.

A D_{CO} pós-operatória pode ser estimada multiplicando o valor pré-operatório pela percentagem de pulmão remanescente, como estimado pelo mapeamento de perfusão quantitativo^(136,137). Mortalidade de 50% no pós-operatório foi observada com valores de D_{CO} estimada abaixo de 40% do previsto⁽¹³⁶⁾.

Na avaliação de candidatos à ressecção pulmonar sugere-se atualmente que sejam incluídos VEF_1 , D_{CO} e consumo de oxigênio máximo na rotina de avaliação, bem como seus valores pós-operatórios estimados, associando-se o mapeamento de perfusão⁽¹³⁸⁾.

Na cirurgia redutora para enfisema pulmonar vários investigadores sugeriram que uma D_{CO} muito baixa ($d'20\text{--}30\%$) aumenta o risco de mortes e insucesso cirúrgico, pela grande extensão do enfisema⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾.

DISTÚRBIOS ESPIROMÉTRICOS E D_{CO}

A combinação de D_{CO} reduzida com os diversos tipos de distúrbios espirométricos sugere certas etiologias como demonstrada nas tabelas abaixo (Enright, 2000, modificado)⁽⁸⁷⁾:

D_{CO} baixa com restrição

- ✓ Doenças pulmonares intersticiais
- ✓ Hipertensão pulmonar

D_{CO} baixa com distúrbio misto

- ✓ Sarcoidose
- ✓ Histiocitose X
- ✓ Asbestose
- ✓ Paracoccidioidomicose
- ✓ Insuficiência cardíaca
- ✓ Hipertensão pulmonar

D_{CO} aumentada

- ✓ Policitemia
- ✓ Obesidade acentuada
- ✓ Asma
- ✓ Hemorragia pulmonar recente
- ✓ Shunt esquerda → direita
- ✓ ICC leve (devido ao aumento do volume sanguíneo pulmonar)
- ✓ Exercício antes do teste (aumento do débito cardíaco)
- ✓ Erro técnico

D_{CO} baixa com espirometria normal

- ✓ Anemia
- ✓ Doença vascular pulmonar (redução de leve a acentuada)
- ✓ Doença intersticial precoce
- ✓ Aumento da carboxihemoglobina

D_{CO} baixa com obstrução

- ✓ DPOC com enfisema
- ✓ Linfangioleiomiomatose
- ✓ Histiocitose X
- ✓ Bronquiolites
- ✓ Bronquectasias

REFERÊNCIAS

1. Crapo RO. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Sem Respir Crit Care Med 1998;19:335-47.
2. Forster RE 2d. The single-breath carbon monoxide transfer test 25 years on: a reappraisal. 1- Physiological consideration. Thorax 1993; 38:1-5.
3. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer Factor). Am J Respir Crit Care Med 1995;152:2185-98.
4. Kagalee, Abboud R. Interlaboratory and intralaboratory variability in pulmonary function testing. A 13-year study using a normal biologic control. Chest 1992;101:88-92.
5. O'Donnell C, Crapo RO, Ernst A, et al. Interlaboratory variability of single breath diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). Am J Respir Crit Care Med 1995;151:A786. Abstract.
6. Ogilvie C. The single-breath carbon monoxide transfer test 25 years on: a reappraisal. 2- Clinical considerations. Thorax 1983;38:5-9.
7. Beachey W. Gas diffusion. In: _____ Respiratory care anatomy and physiology. Foundation for clinical practice. Mosby, St Louis, 1998 p. 120-33.
8. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. J Appl Physiol 1957;11:290-302.
9. Crapo JD, Crapo RO, Jensen RL, et al. Evaluation of lung diffusing capacity by physiological and morphometric techniques. J Appl Physiol 1968;64:2083-91.
10. Stam H, Kreuzer FJA, Versprille A. Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. J Appl Physiol 1991;71:1477-88.
11. Ruppel GL. Diffusing capacity tests. In: _____ Manual of pulmonary function testing. Mosby 7th Ed. Mosby. St Louis, 1998, p. 111-32.
12. Wanger J, Crapo RO, Irvin CG. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) or transfer factor. In _____ Pulmonary function laboratory management and procedure manual. A project of the American Thoracic Society 2000. Chapter 10:1-11.
13. Huang YT, Helms MJ, MacIntyre NR. Normal value for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions, and during mild exercise. Chest 1994;105:501-8.
14. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, et al. Standardisation of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Eur Respir J 1993;6(Suppl 16):41-53.
15. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effect of breath-hold time on DLCO (SB) in patients with airway obstruction. J Appl Physiol 1985;58:1319-25.
16. Stokes DL, MacIntyre NR, Nadel JA. Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. J Appl Physiol, 1982;51:858-63.
17. Wanger J, Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. Respir Care 1991;36:1375-82.
18. Michaelson ED, Sackner MA, Johnson RL Jr. Vertical distributions of pulmonary diffusing capacity and capillary blood flow in man. J Clin Invest 1973;52:359-88.
19. Pistelli R, Fuso L, Myzzolon R, et al. Factors affecting variations in pulmonary diffusing capacity resulting from postural changes. Respiration 1991;58:233-7.
20. MacIntyre NR. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. Respir Care Clin N Am 1997;3:221-33.

21. Cotton DJ, Soparkar GR, Graham BL. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am* 1996; 80:549-64.
22. Piiper J. Series ventilation, diffusion in airways, and stratified inhomogeneity. *Fed Proceedings* 1979;38:17-21.
23. Weinberger SE, Johnson S, Weiss ST. Clinical significance of pulmonary function tests. Uses and interpretation of the single-breath diffusing capacity. *Chest* 1980;78:483-8.
24. Hughes JM, Pride NB. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient K_{CO} (TL/VA). *Eur Respir J* 2001;17:168-74.
25. Cotes JE. Carbon monoxide transfer coefficient K_{CO} (TL/VA): a flawed index. *Eur Respir J* 2001;18:893-4.
26. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (K_{CO}) for alveolar volume. *Respir Med* 2000;94:28-37.
27. Frans A, Nemery B, Veriter C, et al. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. *Respir Med* 1997;91:263-73.
28. Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, et al. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994;7:643-50.
29. David YRN, Araujo RS, Silva DC, et al. Fatores relacionados à caminhada em doenças pulmonares intersticiais. *J Pneumol* 2000;26(Supl 3):S146.
30. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, et al. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest* 1989;96:1036-42.
31. Stam H, Splinter TA, Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with restrictive lung disease. *Chest* 2000;117:752-7.
32. Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, et al. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace K_{CO} (TL/VA). *Eur Respir J* 1996;9:1269-77.
33. Gaensler EA, Smith AA. Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. *Chest* 1973;63:136-45.
34. Marrades RM, Diaz O, Roca J, et al. Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:236-41.
35. Neas LM, Schwartz J. The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:656-64.
36. Sansores RH, Pare P, Abboud RT. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:951-8.
37. Sansores RH, Pare P, Abboud RT. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:959-64.
38. Cinkotai FF, Thomson ML. Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J Appl Physiol* 1966;21:539.
39. Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, et al. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1381-4.
40. Crapo RO. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:3-16.
41. Sansores RH, Abboud RT, Kennell C, et al. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:381-4.
42. Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE, et al. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity: reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:805-11.
43. Neder JA, Andreoni S, Peres C, et al. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999;32:729-37.
44. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:185-9.
45. Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, et al. Single breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1026-32.
46. Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et al. Reference equations for the single breath diffusing capacity: a cross sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:806-13.
47. Miller AJC, Thornton R, Warshaw R, et al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:270-7.
48. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-7.
49. Hathaway EH, Tashkin DP, Simmons MS. Intraindividual variability in serial measurements of DLCO and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1818-22.
50. West WW, Nagai A, Hodgkin JE, et al. The National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing trial-pathology studies. III. The diagnosis of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:123-9.
51. Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:695-705.
52. Matsuba K, Ikeda T, Nagai A, et al. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial: pathology studies. IV. The destructive index. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1439-45.
53. Carlson DJ. Prediction of maximum exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1991;100:307-11.
54. Wakayama K, Kurihara N, Fugimoto S, et al. Relationship between exercise capacity and the severity of emphysema as determined by high resolution CT. *Eur Respir J* 1993;6:1362-7.
55. Knudson RJ, Kantenborn WT, Burrows B. The effect of cigarette smoking and smoking cessation on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in asymptomatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:645-51.
56. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 1992;183:457-63.
57. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *Am J Radiol* 1994;162:791-8.
58. McLean A, Warren PM, Gillooly M, et al. Microscopic and macroscopic measurement of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992;47:144-9.
59. Gevenois PA, Vuyst PD, Maertelaer V, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187-92.
60. 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;211:541-7.
61. Thurlbeck WM, Muller NL. Benjamin Felson Lecture. Emphysema: definition, imaging and quantification. *Am J Roentgenol* 1994;163:1017-25.
62. Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha(1)-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000;118:867-71.
63. Gelb AF, Zamel N, Hogg JC, et al. Pseudophysiological emphysema resulting from severe small-airways disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:815-9.

64. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, et al. Parenchymal emphysema measured by CT lung density correlates with lung function in patients with bullous disease. *Eur Respir J* 1993;6:698-704.
65. Cauberghs M, Clement J, Van de Woestijne KP. Functional alterations accompanying a rapid decline in ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:379-84.
66. Dubois P, Machiels J, Smeets F, et al. CO transfer capacity as a determining factor of survival for severe hypoxic COPD patients under long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1990;3:1042-7.
67. Dubois P, Jamart J, Machiels J, et al. Prognosis of severely hypoxic patients receiving lung-term oxygen therapy. *Chest* 1994;469-74.
68. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182:817-21.
69. Wells AU, King AD, Rubens MB, et al. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1367-53.
70. Pereira CAC. Nutrição em doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol* 1988;14:45-54.
71. Sahebjami H, Doers JT, Render MI, et al. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993;94:469-74.
72. Boulet LP, Turcotte H, Hudon C, et al. Clinical, physiological and radiological features of asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction compared with those of COPD. *Can Respir J* 1998;5:270-7.
73. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, et al. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 1990;105:1426-9.
74. Knudson RJ, Kaltenborn WT, Burrows B. Single breath carbon monoxide transfer factor in different forms of chronic airflow obstruction in a general population sample. *Thorax* 1990;45:514-9.
75. Stewart RI. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. *Chest* 1988;94:332-6.
76. Keens TG, Mansell A, Krastins IRB, et al. Evaluation of the single breath diffusing capacity in asthma and cystic fibrosis. *Chest* 1979;76:41-4.
77. Eppler GR, McLoud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978;298:934-9.
78. Bradvik I, Wollmer P, Blom-Bulow B, et al. Lung mechanics and gas exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991;99:572-8.
79. Miller A, Brown LK, Sloane MF, et al. Cardiorespiratory response to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995;107:323-9.
80. Dunn TL, Watters LC, Hendrix C, et al. Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1988;85:221-4.
81. Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:755-85.
82. Jezek V, Fucik J, Michljanic A, et al. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16:711-20.
83. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:103-8.
84. Harkin TJ, McGuinness G, Goldring R, et al. Differentiation of the ILO boundary chest roentgenograph (0/1 to 1/0) in asbestos by high-resolution computed tomography scan, alveolitis, and respiratory impairment. *J Occup Environ Med* 1996;38:46-52.
85. Garcia JG, Griffith DE, Williams JS, et al. Reduced diffusing capacity as an isolated finding in asbestos-and silica-exposed workers. *Chest* 1990;98:105-11.
86. Kinsella M, Muller N, Vedral S, et al. Emphysema in silicosis. A comparison of smokers with nonsmokers using pulmonary function testing and computed tomography. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1497-500.
87. Enright PL. Diffusing capacity for carbon monoxide. Up to Date 2000; 1-7.
88. Hanson D, Winterbauer R, Kirland S, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108:305-10.
89. Raghu G, Cain K, Winterbauer R. Improved forced vital capacity (FVC), DLCOSB and resting $P[A-a]O_2$ measurements at one year predict long term survival in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A57. Abstract.
90. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-4.
91. Van Oortegem K, Wallaert B, Marquette C, et al. Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:1950-7.
92. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:431-6.
93. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1180-8.
94. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
95. Nordenfelt I, Stevenson G. The transfer factor (diffusing capacity) as a predictor of hypoxemia during exercise in restrictive and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol* 1987;7:423-30.
96. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;310:1218-21.
97. Sue DY, Oren A, Hansen JE, et al. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med* 1984;316:1301-6.
98. Karetzky M, McDounough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:43-9.
99. Ries AL, Farrow JT, Clausen JL. Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;93:454-9.
100. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, et al. Pulmonary function in patients with reduced left ventricular function: influence of smoking and cardiac surgery. *Chest* 2001;120:1869-76.
101. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. Relative contribution of resting haemodynamic profile and lung function to exercise tolerance in male patients with chronic heart failure. *Heart* 2001;85:179-84.
102. Siegel JL, Miller A, Brown LK, et al. Pulmonary diffusing capacity in left ventricular dysfunction. *Chest* 1990;98:550-3.
103. Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, et al. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:1430-6.
104. Romano AM, Tomaselli S, Gualtieri G, et al. Respiratory function in precapillary pulmonary hypertension. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:201-4.
105. Steenhuis LH, Groen HJ, Koeter GH, et al. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;16:276-81.
106. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.

107. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
108. Egan JJ, Lowe L, Yonan N, et al. Pulmonary diffusion impairment following heart transplantation: a prospective study. *Eur Respir J* 1996;9:663-8.
109. Ohar J, Osgterloh J, Ahmed N, et al. Diffusing capacity decreases after heart transplantation. *Chest* 1993;103:857-61.
110. Lampert E, Charloux A, Lonsdorfer J, et al. The concept of Raynaud's phenomenon of the lung revisited. *Am J Med* 1996;172:468-71.
111. Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, et al. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. Application in Goodpasture's syndrome. *N Engl J Med* 1976;295:1391-6.
112. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90:693-700.
113. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:706-13.
114. Wells AU, Hansel DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997;40:1229-36.
115. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947-54.
116. Tashkin DP, Clements PJ, Wright RS, et al. Interrelationship between pulmonary and extrapulmonary involvement in systemic sclerosis. A longitudinal analysis. *Chest* 1994;105:489-95.
117. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, et al. The differing patterns of subclinical pulmonary involvement in connective tissue diseases as shown by application of factor analysis. *Clin Rheumatol* 2000;19:35-41.
118. Witt C, Borges AC, John M, et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:635-40.
119. Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765-70.
120. Comis RL, Kuppinger MS, Ginsberg SJ, et al. Role of single-breath carbon monoxide-diffusing capacity in monitoring the pulmonary effects of bleomycin in germ cell tumor patients. *Cancer Res* 1979;39:5076-80.
121. Bell MR, Meredith DJ, Gill PG. Role of carbon monoxide diffusing capacity in the early detection of major bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Aust N Z J Med* 1985;15:235-40.
122. Lewis BM, Izbicki R. Routine pulmonary function tests during bleomycin therapy. Tests may be ineffective and potentially misleading. *JAMA* 1980;243:347-51.
123. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, et al. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. New Zealand Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990;8:779-83.
124. Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld SA, et al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med* 1989;86:4-10.
125. Singh SN, Fisher SG, Deedwania PC, et al. Pulmonary effect of amiodarone in patients with heart failure. The Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) Investigators (Veterans Affairs Cooperative Study No. 320). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:514-7.
126. do Pico GA, Wiley AL Jr, Rao P, et al. Pulmonary reaction to upper mantle radiation therapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1979;75:688-92.
127. Mohsenifar Z, Collier J, Belman MJ, et al. Isolated reduction in single-breath diffusing capacity in the evaluation of exertional dyspnea. *Chest* 1992;101:965-9.
128. American Medical Association: Guides to the evaluation of permanent impairment (5th Edition). Chicago: American Medical Association, 2000.
129. Baylor P, Goebel P. Clinical correlates of an elevated diffusing capacity for carbon monoxide corrected for alveolar volume. *Am J Med Sci* 1996;311:266-71.
130. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLCO/VA or KCO). *Thorax* 1979;33:728-33.
131. Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. *Clin Chest Med* 1993;14:305-20.
132. Bousamra M 2nd, Presberg KW, Chammas JH, et al. Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg* 1996;62:968-74.
133. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:894-900.
134. Wang J, Olak J, Ultmann RE, et al. Assessment of pulmonary complication after lung resection. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1444-7.
135. Yano T, Yokoyama H, Fukuyama Y, et al. The current status of post-operative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer. A multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:445-9.
136. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-10.
137. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:947-55.
138. Wyser C, Stulz P, Soler M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1450-6.
139. Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
140. National emphysema treatment trial research group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
141. Keenan RJ, Landrenau RJ, Scicerba FC, et al. Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:308-16.