

**José Eduardo Afonso Júnior**

**Análise regional da dinâmica ventilatória em  
transplante pulmonar com a tomografia de  
impedância elétrica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção de  
título de Doutor em Ciências

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

**SÃO PAULO  
2010**

**José Eduardo Afonso Júnior**

**Análise regional da dinâmica ventilatória em  
transplante pulmonar com a tomografia de  
impedância elétrica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção de  
título de Doutor em Ciências

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

**SÃO PAULO  
2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Afonso Júnior, José Eduardo

Análise regional da dinâmica ventilatória em transplante pulmonar com a tomografia de impedância elétrica / José Eduardo Afonso Júnior. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Transplante de pulmão/fisiologia 2.Ventilação pulmonar

3.Impedância elétrica 4.Tomografia/métodos 5.Monitorização 6.Relação

ventilação-perfusão 7.Complicações pós-operatórias/diagnóstico

USP/FM/DBD-302/10

DEDICATÓRIA

## DEDICATÓRIA

*À minha mãe, Sueli, que dedica sua vida a ajudar o próximo. Passou toda sua vida ensinando os filhos e netos a serem pessoas boas e fazer o bem. Não há anjo no céu que se compare a você ...*

*Ao meu pai, José Eduardo, pelo amor e orgulho que tem por mim. Foi você quem me ensinou a ser médico e entender que nossa missão vai muito além dos livros e da ciência. Você é quem eu gostaria de ser quando crescer ...*

*Ao meu irmão, Marcel, que todos amam por seu carisma e sua energia. Me ensinou tudo o que não se aprende na escola e, com certeza, eu sou muito mais feliz e completo em minha vida graças a isso. Nossos super-poderes vão além da compreensão humana!*

*À minha irmã, Thaisa, além de ser a mulher mais linda do mundo, também é a melhor em tudo que faz. Sempre será minha irmãzona que eu admiro muito.*

*À minha filhinha, Catarina, a coisa mais linda que apareceu na minha vida. Ela me dá energia e inspiração e é o motivo de eu querer ser uma pessoa melhor.*

*E finalmente, à minha esposa, Mariana. Obrigado por estes anos que estamos juntos. Obrigado por tudo o que fez por mim e pelo que sacrificou em sua vida para me fazer feliz. Sempre te amarei muito e farei o possível para merecer você!*

AGRADECIMENTOS

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Amato**, que me concedeu a honra de ser orientado por ele. É um cientista genial. Uma das melhores coisas desta tese foi poder conhecê-lo melhor.

Ao **Prof. Dr. Carlos Carvalho**, com quem primeiro conversei sobre a idéia que gerou o tema desta tese. Muito mais que isso, foi meu grande professor de pneumologia. Por algum motivo sempre acreditou em mim, mesmo quando não fiz por merecer. Obrigado pelas orientações gerais na minha vida profissional e pelas oportunidades profissionais que me propiciou. Você é um exemplo para todos os pneumologistas da USP.

Ao **Prof. Dr. Francisco Vargas**, Professor Titular da Disciplina de Pneumologia, pela oportunidade que me deu de me tornar médico assistente da Disciplina de Pneumologia e pelo apoio que nos dá no Grupo de Transplante Pulmonar. Sem seu apoio o sucesso do Grupo de Transplante Pulmonar não seria possível.

Ao **Prof. Dr. Fabio Jatene**, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica, responsável pela existência do Grupo de Transplante Pulmonar do InCor. Agradeço por tudo que faz pelo Grupo, por ser um professor ilustre e ao mesmo tempo acessível, cordial e atencioso com nossas necessidades. Obrigado pela confiança que tem na equipe clínica.

À **Dra. Marlova Caramori**, Coordenadora Clínica do Grupo de Transplante Pulmonar. Foi ela quem fez o programa dar certo. Agradeço

tudo o que ensinou a nós. Se meu futuro é cuidar de transplante, foi a partir da convivência com ela que isso se tornou possível.

Ao **Dr. Ricardo Henrique Teixeira**, meu grande amigo e parceiro profissional. Possui um coração bom e nunca me deixou na mão quando eu precisei. Depois de tudo o que passamos, acho que você merece muito um agradecimento em minha tese.

Ao **Dr. Rafael Carraro**, outro grande amigo e parceiro no trabalho. Tem uma força de trabalho impressionante e é fundamental para o Grupo de Transplante Pulmonar. Obrigado por tudo e espero que você sempre encontre paz e felicidade em sua vida.

À **Dra. Silvia Campos**, infectologista do Grupo de Transplante. É uma pessoa extremamente competente e amável (apesar de corinthiana). Sempre trabalhou na equipe por amor ao que faz. Espero que você sempre esteja do nosso lado!

Ao **Prof. Paulo Pêgo**, pela sua liderança no Grupo de Transplante e pelo incentivo a pesquisa. Obrigado pela confiança que tem por mim.

Ao **Dr. Marcos Samano**, pela amizade e pela competência. É um cirurgião de primeira e um dos grandes responsáveis pelo sucesso de Grupo de Transplante. Obrigado por estes anos de sucesso que passamos juntos.

Aos **Drs. Eduardo Werebe e Alessandro Mariani**, pela convivência no Grupo de Transplante. Apesar de me acordarem de madrugada para avisar que tem doador, saibam que considero vocês grandes amigos.

Ao **Prof. Dr. Alberto Cukier**, pelo carinho e pelo apoio que dá em minha carreira e no Grupo de Transplante Pulmonar do InCor.

À **Dra. Teresa Takagaki**, o oráculo da pneumologia. Sempre presente na formação e instrução dos residentes.

Ao **Prof. Dr. Mario Terra Filho** e ao **Dr. Ubiratan**, pelas reuniões científicas com os residentes e ex-residentes, tão importantes em nossa formação.

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi**, por ter cedido o espaço do Laboratório do Sono para que eu realizasse as aquisições da minha tese.

Aos **pacientes** submetidos a transplante pulmonar no InCor, pelo carinho que tem por mim. Por vocês eu estudo e trabalho com amor.

À equipe multiprofissional do Grupo de Transplante Pulmonar do InCor: **Maria Ignêz**, **Andrei**, **Patrícia**, **Cidinha**, **Fred**, e outros (fisioterapêutas), **Luci** (assistente social), **Elaine** (psicóloga), **Lis** (nutricionista), **Clotilde** (enfermeira) e todos os outros que não mencionei. Seu trabalho é fantástico. Graças a vocês o programa dá certo.

À **Sra. Sônia Sposito**, secretária do Grupo de Transplante Pulmonar, por seu trabalho intenso na equipe de transplante pulmonar e por agüentar nossas bagunças e mau humor. Obrigado por tudo!

Aos **médicos** da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein, por serem tão bons no que fazem, tão amigos e companheiros, que fazem meus plantões serem bem menos sofridos. Obrigado aos que pegaram plantões meus para que essa tese chegasse ao fim! Ufa!

## SUMÁRIO

## SUMÁRIO

Lista de figuras e gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

*Summary*

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. Histórico do transplante pulmonar .....	2
1.2. Complicações no transplante pulmonar .....	3
1.3. Disfunção crônica do enxerto .....	5
1.4. Síndrome da bronquiolite obliterante .....	6
1.5. Avaliação regional da ventilação pulmonar .....	8
1.6. Tomografia de impedância elétrica .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>3. MÉTODOS</b> .....	17
3.1. Seleção de pacientes .....	18
3.2. Desenho do estudo .....	19
3.3. Tomografia de impedância elétrica: funcionamento .....	20
3.4. Tomografia de impedância elétrica: aquisição de imagens .....	21
3.5. Comparação entre pulmão direito e esquerdo .....	25
3.6. Análise das regiões de interesse .....	27
3.7. Ângulo de fase entre os dois pulmões .....	27
3.8. Análise estatística .....	31
3.8.1. Análise estatística descritiva .....	31
3.8.2. Análise estatística inferencial .....	32

<b>4. RESULTADOS</b> .....	33
4.1. Grupo bilateral .....	36
4.1.1. Porcentagem de ventilação do melhor pulmão - BLT .....	36
4.1.2. Análise das regiões de interesse - BLT .....	39
4.2. Grupo unilateral por enfisema pulmonar .....	41
4.2.1. Porcentagem de ventilação do melhor pulmão - UNI-E ..	41
4.2.2. Análise das regiões de interesse - UNI-E .....	45
4.3. Grupo unilateral por fibrose pulmonar .....	47
4.3.1. Porcentagem de ventilação do melhor pulmão - UNI-F ..	47
4.3.2. Análise das regiões de interesse - UNI-F .....	48
4.4. Comparação entre grupos .....	51
4.4.1. Contribuição de cada pulmão para a ventilação .....	51
4.4.2. Ângulo de fase .....	57
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	60
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	70
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	72

## **APÊNDICES**

Apêndice 1 - Aprovação na Comissão de Ética

Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>Figura 1</b>	Ilustração da infusão de corrente elétrica no tórax e o mapa da ventilação pela TIE .....	13
<b>Figura 2</b>	Cálculo da média da variação da impedância em ventilação espontânea .....	23
<b>Figura 3</b>	Cálculo da variação da impedância na capacidade vital	24
<b>Figura 4</b>	Mapa funcional .....	26
<b>Figura 5</b>	Variação da impedância no tempo .....	29
<b>Figura 6</b>	Relação entre as impedâncias, global e relativa, dos pulmões .....	30
<b>Figura 7</b>	Tela extraída do programa da TIE .....	31
<b>Figura 8</b>	Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica – BLT .....	37
<b>Figura 9</b>	Comparação da ventilação nas diversas posições e imagem da perfusão – BLT .....	38
<b>Figura 10</b>	Análise de regiões de interesse em transplante bilateral.	39
<b>Figura 11</b>	Manobra de capacidade vital no grupo bilateral .....	40
<b>Figura 12</b>	Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica - UNI-E - transplante do pulmão direito .....	42
<b>Figura 13</b>	Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica - UNI-E - transplante do pulmão esquerdo .....	43
<b>Figura 14</b>	Comparação da ventilação nas diversas posições e imagem da perfusão - UNI-E - transplante do pulmão direito .....	44
<b>Figura 15</b>	Análise de regiões de interesse em transplante unilateral direito por enfisema .....	45
<b>Figura 16</b>	Manobra de capacidade vital no grupo unilateral por	

	enfisema .....	46
<b>Figura 17</b>	Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica - UNI-F .....	47
<b>Figura 18</b>	Comparação da ventilação nas diversas posições e imagem da perfusão - UNI-F - transplante do pulmão esquerdo .....	49
<b>Figura 19</b>	Análise de regiões de interesse em transplante unilateral direito por fibrose pulmonar .....	50
<b>Figura 20</b>	Manobra de capacidade vital em paciente submetido a transplante unilateral esquerdo por fibrose .....	51
<b>Gráfico 1</b>	Contribuição do melhor pulmão na ventilação espontânea .....	52
<b>Gráfico 2</b>	Contribuição do melhor pulmão na manobra de capacidade vital .....	53
<b>Gráfico 3</b>	Média da porcentagem de ventilação do melhor pulmão nas diferentes posições em ventilação espontânea e capacidade vital .....	54
<b>Gráfico 4</b>	Variação da porcentagem de ventilação relacionada ao melhor pulmão em cada posição, para os grupos individualmente .....	55
<b>Gráfico 5</b>	Comparação entre a proporção de ventilação entre os pulmões em ventilação espontânea e na manobra de capacidade vital .....	56
<b>Gráfico 6</b>	Gráfico de barras da variação do ângulo de fase em cada posição .....	60
<b>Gráfico 7</b>	Gráfico de linhas da variação do ângulo de fase nas diferentes posições .....	60

## LISTA DE TABELAS

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Complicações pulmonares comuns no transplante pulmonar .....	4
<b>Tabela 2</b>	Classificação da síndrome da bronquiolite obliterante ....	7
<b>Tabela 3</b>	Características funcionais dos grupos .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

## LISTA DE ABREVIATURAS

BLT	grupo de transplante bilateral
BO	bronquiolite obliterativa
CPT	capacidade pulmonar total
CPT%	capacidade pulmonar total - porcentagem do predito
CVF	capacidade vital forçada
CVF%	capacidade vital forçada - porcentagem do predito
DCE	disfunção crônica do enxerto
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
FEF <sub>25-75</sub>	do fluxo expiratório forçado 25 - 75% da capacidade vital
<sup>3</sup> He	hélio hiperpolarizado
<sup>3</sup> He-RNM	ressonância nuclear magnética com hélio hiperpolarizado
IQ <sub>25-75%</sub>	intervalo interquartil 25-75%
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
PFP	prova de função pulmonar
ROIs	regiões de interesse
RNM	ressonância nuclear magnética
SBO	síndrome da bronquiolite obliterante
TC6M	teste de caminhada de 6 minutos
TCAR	tomografia computadorizada de alta resolução do tórax
TIE	tomografia de impedância elétrica
UNI-E	grupo de transplante unilateral por enfisema

UNI-F	grupo de transplante unilateral por fibrose
VEF <sub>1</sub>	volume expiratório forçado primeiro segundo
VEF <sub>1</sub> %	volume expiratório forçado primeiro segundo - porcentagem do predito
VR	volume residual
VR%	volume residual - porcentagem do predito

## LISTA DE SÍMBOLOS

## LISTA DE SÍMBOLOS

kHz	quilohertz
kV	quilovolt
mA	miliamper
mm	milímetro
Z	impedância
$\Delta Z$	variação média da impedância
%	porcento
=	igual
$\pm$	mais ou menos

RESUMO

Afonso Jr JE. *Análise regional da dinâmica ventilatória em transplante pulmonar com a tomografia de impedância elétrica*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 114pág

**INTRODUÇÃO:** A monitorização da ventilação em transplante pulmonar depende de medidas estáticas e globais a partir de testes de função pulmonar e tomografia computadorizada, o que não é suficiente para detectar alterações regionais no parênquima pulmonar, que podem ser relevantes na avaliação de diferentes causas de comprometimento funcional. Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) é uma técnica não-invasiva e livre de radiação com base na medição do potencial elétrico na superfície da parede torácica. O comportamento dinâmico e as informações quantitativas extraídas de imagens da TIE tornam possível avaliar as diferenças regionais na ventilação pulmonar. **OBJETIVOS:** Avaliar a ventilação regional com a TIE, em pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral ou bilateral e avaliar as variações ventilatórias em várias posições diferentes. **MÉTODOS:** A TIE foi realizada em 18 pacientes transplantados de pulmão (7 pacientes com transplante de pulmão bilateral, 6 pacientes com transplante unilateral por enfisema e 5 pacientes com transplante unilateral por fibrose), nas posições: sentada, supina, prona e decúbitos lateral direito e esquerdo. Os pacientes foram orientados a realizar 30 ciclos de ventilação espontânea e, em seguida, uma manobra de capacidade vital lenta. **RESULTADOS:** A comparação entre os grupos mostrou que houve diferença entre porcentagem de ventilação referente ao melhor pulmão (nos unilaterais o melhor pulmão era o transplantado e nos bilaterais o pulmão com maior ventilação na posição sentada). Na ventilação espontânea os transplantes unilaterais por enfisema e fibrose tinham 79% e 83% da ventilação gerada pelo pulmão transplantado, enquanto para os bilaterais o melhor pulmão contribuía com 57% da ventilação. Houve redução significativa na desproporção da ventilação quando comparada a ventilação espontânea com a capacidade vital ( $p = 0,001$ ). Na ventilação espontânea houve variação da ventilação de acordo com a posição analisada, o que não aconteceu na capacidade vital. A medida do ângulo de fase foi próxima a zero para os bilaterais, negativa para os unilaterais por enfisema e positiva para os unilaterais por fibrose, mostrando que nos bilaterais havia sincronia entre o esvaziamento dos dois pulmões e nos grupos unilaterais havia dessincronia (diferentes constantes de tempo). **CONCLUSÃO:** A TIE pode ser uma ferramenta útil para o estudo pacientes transplantados de pulmão, evidenciando diferenças ocultas na dinâmica ventilatória entre os pulmões nativos e os de pulmões transplantados. Como esperado, os pacientes de transplante de pulmão unilateral exibiram uma ventilação muito mais heterogênea regionalmente. O decúbito lateral e a ventilação espontânea amplificam tais diferenças.

**Descritores:** 1. Transplante de pulmão/fisiologia 2. Ventilação pulmonar 3. Impedância elétrica 4. Tomografia/métodos 5. Monitorização 6. Relação ventilação-perfusão 7. Complicações pós-operatórias/diagnóstico

SUMMARY

Afonso Jr JE. *Assessment of regional ventilatory dynamics in lung transplantation, using electrical impedance tomography*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 114 p.

**INTRODUCTION:** Ventilation monitoring in lung transplantation is still depending on static and global measurements from lung function testing and computed tomography, what is not enough to detect regional changes in lung parenchyma, which may be relevant in evaluating different causes of functional impairment. Electrical Impedance Tomography (EIT) is a noninvasive and radiation-free technique based on the measurement of electric potentials at the chest wall surface. The dynamic behavior and the quantitative information extracted from EIT images make it possible to assess regional differences in lung ventilation. **OBJECTIVES:** To assess regional ventilation with EIT, in patients who underwent single or bilateral lung transplantation and to evaluate ventilatory variations in several different body positions. **METHODS:** We performed the EIT in 18 lung transplanted patients (7 bilateral lung transplantation patients, 6 single lung transplantation patients with emphysema and 5 single lung transplantation patients with fibrosis), in seated, supine, right, left and ventral positions. Patients were asked to perform 30 cycles of spontaneous ventilation and then a slow vital capacity maneuver. **RESULTS:** The comparison between groups showed that there was difference between the percentage of ventilation related to the best lung (the best lung in single lung patients was the transplanted lung and in the bilateral patients was the lung with best ventilation in the sitting position). The ventilation generated by the transplanted lung on spontaneous ventilation in single lung patients for emphysema and fibrosis were 79% and 83% respectively, whereas for the bilateral group better lung contributed with 57% of ventilation. Significant reduction in the disparity of ventilation occurred comparing the spontaneous ventilation and the vital capacity maneuver ( $p = 0.001$ ). Ventilation changed in accordance with the position analyzed in spontaneous ventilation, what did not happen in vital capacity. The measurement of phase angle was close to zero for the bilateral, negative for single lung emphysema group and positive for single lung fibrosis group, showing that we had synchronicity between the emptying of both lungs in the bilateral group and desynchronicity in the single lung groups (different time constants). **CONCLUSION:** EIT can be a useful tool to study lung transplant patients, evidencing occult differences in lung dynamics between the native and the transplanted lung. As expected, single lung transplant patients exhibited a much more disturbed regional ventilation. The lateral decubitus and the spontaneous ventilation amplified such differences.

**Key words:** 1. Lung Transplantation / physiology 2. Pulmonary ventilation 3. Electrical impedance 4. Tomography / methods 5. Monitoring 6. Ventilation-perfusion ratio 7. Postoperative complications / diagnosis

*"A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem os olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada."*

*Albert Einstein*

# 1 INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Histórico do transplante pulmonar

O transplante pulmonar é uma opção bem estabelecida para o tratamento de pneumopatias terminais, conferindo ao paciente ganho em sobrevida e qualidade de vida. O transplante pulmonar pode ser unilateral, bilateral sequencial, cardiopulmonar ou lobar (intervivos ou doador falecido). Desde 2002, o número de transplantes bilaterais tem superado o número de transplantes unilaterais em todo mundo, embora cerca de 30% dos transplantes de pulmão ainda sejam unilaterais. A justificativa da realização ainda frequente de transplantes unilaterais é a possibilidade de se beneficiar dois pacientes ao invés de um, mesmo que a sobrevida seja menor na maior parte dos grupos de pacientes com indicação para transplante. Transplantes cardiopulmonares e lobares não atingem 3% dos transplantes de pulmão no mundo e possuem indicações mais restritas <sup>(1)</sup>.

As principais indicações para transplante pulmonar no mundo são: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (35,8%), fibrose pulmonar idiopática (20,8%), fibrose cística (15,9%), deficiência de alfa-1 antitripsina (7,1%) e hipertensão pulmonar idiopática (3,3%). Para os transplantes unilaterais a principal indicação é DPOC (49%) e para os bilaterais fibrose cística (25,7%) <sup>(1)</sup>.

Desde o primeiro transplante realizado com sucesso, em 1983 <sup>(2)</sup>,

foram realizados mais de 23500 transplantes de pulmão em todo mundo, com sobrevida global estimada em 55% em cinco anos <sup>(3)</sup>. A principal causa de mortalidade no primeiro ano de transplante é a infecção <sup>(4, 5)</sup> e, a partir do primeiro ano é a síndrome da bronquiolite obliterante (SBO), que é manifestação clínica e funcional da disfunção crônica do enxerto (DCE). Infelizmente, a sobrevida do paciente submetido a transplante pulmonar ainda deixa a desejar quando comparada a de outros tipos de transplantes de órgãos sólidos <sup>(6)</sup>.

## **1.2 Complicações no transplante pulmonar**

Na tentativa de minimizar a gravidade das complicações e instituir tratamento adequado, antes que haja dano ao enxerto, o seguimento destes pacientes é bastante rigoroso e a saúde do enxerto é analisada periodicamente de maneira radiológica, microbiológica, histopatológica e funcional.

Da mesma forma com que as complicações pulmonares são comuns, os achados radiológicos também são. Na maioria das vezes, alterações tomográficas são inespecíficas e, sendo assim, torna-se interessante a divisão dos períodos em que as complicações podem ocorrer para melhorar a especificidade dos possíveis achados radiológicos. Em uma revisão publicada em 2000, os autores sugeriram dividir os períodos das complicações em imediatas (primeiras 24 horas), precoces (menos de

2 meses) e tardias (após 2 meses), Tabela 1 <sup>(7)</sup>.

**Tabela 1** – Complicações pulmonares comuns no transplante pulmonar <sup>(7)</sup>

<b>Período</b>	<b>Complicações</b>
Imediato (primeiras 24hs)	Mecânicas (tamanho doador x tamanho receptor) Pleurais (empiema, pneumotórax) Rejeição hiperaguda Paralisia diafragmática Complicações vasculares (trombose e estenose de veias pulmonares)
Precoces (primeiros 2 meses)	Injúria de reperfusão Rejeição aguda Deiscência brônquica Embolia pulmonar
Tardias (após 2 meses)	Rejeição crônica / síndrome da bronquiolite obliterante Doença linfoproliferativa pós-transplante Hérnia diafragmática Estenose brônquica
Em qualquer período	Infecções Complicações de biópsia transbrônquica

A tomografia computadorizada é o método de escolha no diagnóstico de algumas das situações descritas na Tabela 1, tais como: complicações mecânicas, pleurais, embolia pulmonar e hérnia diafragmática. Nas outras

complicações, a tomografia computadorizada sugere um diagnóstico, que posteriormente precisa ser confirmado por meio de outro método.

A broncoscopia é amplamente utilizada no transplante pulmonar e é o padrão ouro no diagnóstico de rejeição aguda e infecções. Mais da metade dos centros que transplantam pulmão em todo o mundo realizam broncoscopias de vigilância, ou seja, executam o procedimento periodicamente, mesmo que não haja evidência clínica de alguma complicação<sup>(8, 9)</sup>. A justificativa para ampla implementação deste exame invasivo é o fato de que rejeições celulares agudas, mesmo em graduação mínima, e a bronquiolite linfocítica (diagnósticos das quais provém da biópsia transbrônquica) têm impacto no desenvolvimento da bronquiolite obliterativa (BO), substrato histopatológico da disfunção crônica do enxerto, que tem sua representação funcional na síndrome da bronquiolite obliterante<sup>(10)</sup>.

### **1.3 Disfunção crônica do enxerto**

O desenvolvimento da bronquiolite obliterativa, a causa mais importante da DCE, é a principal causa de morbidade e de mortalidade aos pacientes que sobrevivem mais de um ano após o transplante e ocorre em 60-70% dos pacientes que sobrevivem mais de cinco anos<sup>(11-13)</sup>. A patogênese da BO é multifatorial e ainda não é completamente compreendida. Apesar da rejeição crônica decorrente da resposta aloimune

ser considerada a causa predominante da BO, existem evidências que eventos não aloimunes também possam estar envolvidos no desenvolvimento de BO, entre eles: infecções virais, isquemia e refluxo gastroesofágico<sup>(14-16)</sup>. Desta forma, a BO provavelmente representa um final comum da resposta fibroproliferativa resultante das injúrias, independente de mecanismo imunológico ou não, que culminam com fibrose e obliteração luminal do bronquíolo<sup>(17, 18)</sup>.

#### **1.4 Síndrome da bronquiolite obliterante**

A SBO é amplamente aceita como marcador de BO. Foi definida, em 1993, pela *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) na intenção de padronizar as definições e estadiamentos da disfunção crônica do enxerto<sup>(19)</sup>. A SBO é definida por uma redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), com desenvolvimento de obstrução fixa ao fluxo aéreo na prova de função pulmonar (PFP) e na ausência de outros fatores que possam influenciar na PFP. Esta definição fisiológica da DCE oferece sensibilidade e especificidade razoáveis como marcadora da BO, com a vantagem de não necessitar de diagnóstico histológico<sup>(20, 21)</sup>. Em 2002, foi publicada uma atualização dos critérios diagnósticos da SBO, que são seguidos até os dias atuais<sup>(22)</sup>. Nesta atualização, foi incluída classificação 0-p (potencial SBO), na tentativa de adquirir um marcador com bom valor preditivo positivo para o

desenvolvimento da BO. Nela foi incluído o valor do fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF<sub>25-75</sub>). Todavia, um estudo posterior mostrou que 57% dos pacientes classificados por VEF<sub>1</sub> como 0-p evoluíram para estadios SBO 1 e apenas 37% dos pacientes classificados como SBO 0-p por FEF<sub>25-75</sub> evoluíram para estadios SBO 1, e evidenciaram um valor preditivo positivo baixo para este critério<sup>(23)</sup>, Tabela 2.

**Tabela 2** - Classificação da síndrome da bronquiolite obliterante

<b>Estádio da SBO</b>	<b>VEF<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub> (% do melhor obtido)*</b>
<b>0</b>	VEF <sub>1</sub> > 90% e FEF <sub>25-75</sub> > 75%
<b>0-p (potencial SBO)</b>	VEF <sub>1</sub> 81-90% e/ou FEF <sub>25-75</sub> < 76%
<b>1</b>	VEF <sub>1</sub> 66-80%
<b>2</b>	VEF <sub>1</sub> 51-65%
<b>3</b>	VEF <sub>1</sub> < 50%

SBO = síndrome da bronquiolite obliterante; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado primeiro segundo; FEF<sub>25-75</sub> = fluxo expiratório forçado 25-75% da capacidade vital; \*Melhor obtido é definido pela média dos dois melhores resultados de VEF<sub>1</sub> ou FEF<sub>25-75</sub> em um intervalo de três a seis semanas. Adaptado de Estenne et al. (2002)<sup>(22)</sup>

Diversos fatores podem confundir e complicar a acurácia diagnóstica da SBO. Rejeição aguda, infecção, broncoespasmo, complicações da anastomose brônquica e recidiva da doença de base devem ser identificados e tratados de acordo antes de se definir o diagnóstico da SOB<sup>(24)</sup>. A hiperinsuflação do pulmão nativo, em casos de transplante unilateral por enfisema pulmonar, também pode afetar a PFP e mimetizar a SBO<sup>(25, 26)</sup>.

Apesar de ser muito difícil a diferenciação de SBO e hiperinsuflação do pulmão nativo, este diagnóstico deve ser considerado, uma vez que diversas séries de caso mostram grande benefício na redução de volume do pulmão nativo <sup>(27, 28)</sup>.

Ao considerar o fato de a PFP permitir avaliar o sistema respiratório como um todo, e que nem sempre a causa da piora da função pulmonar está relacionada à maior parte do pulmão como é o que se supõe acontecer na BO, métodos de análise funcional e de imagem foram desenvolvidos no intuito de avaliar regionalmente os pulmões e separadamente um pulmão de outro. Desta forma, diferentes causas de redução da função pulmonar tais como rejeição celular aguda, bronquiolite linfocítica, infecção, estenose brônquica e hiperinsuflação nativo não se confundiriam com a SBO.

### **1.5 Avaliação regional da ventilação pulmonar**

Na suspeita de rejeição ou infecção, a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) é a modalidade radiológica de escolha para avaliação da estrutura pulmonar e de suas alterações morfológicas regionais <sup>(29, 30)</sup>. Como a TCAR revela alterações anatômicas, achados anormais podem ser localizados em seus lobos e segmentos específicos. Embora a TCAR seja sensível para identificar anormalidades, confere especificidade baixa em suas alterações. A tomografia permite que os volumes pulmonares sejam calculados, inclusive de cada pulmão em

separado. Os volumes calculados pela TCAR são correlacionados com a capacidade pulmonar total (CPT) determinada por prova de função pulmonar<sup>(25)</sup>. O valor do volume pulmonar em inspiração máxima e de forma estática tem valor limitado na avaliação funcional. Mais importante que isso é o volume de ar ventilado, que realmente contribui para a troca gasosa.

Nos últimos anos foi desenvolvida uma técnica de ressonância nuclear magnética (RNM) com aplicação de hélio hiperpolarizado ( $^3\text{He}$ ) por meio da qual é possível analisar áreas de pulmão ventilado. A análise da área ventilada, calculada a partir da inalação de  $^3\text{He}$  possui correlação com a capacidade vital medida por espirometria<sup>(31)</sup>. Ao comparar a  $^3\text{He}$ -RNM e a TCAR, até então tida como padrão ouro na análise da ventilação pulmonar em pacientes transplantados de pulmão, foi demonstrado que a  $^3\text{He}$ -RNM era capaz de detectar um número maior de áreas com defeito de ventilação, quando comparada à TCAR<sup>(32)</sup>. Em 2004, Zaphorozhan et al.<sup>(33)</sup> publicaram estudo em que a  $^3\text{He}$ -RNM e a TCAR eram comparadas em transplantados de pulmão unilaterais e puderam concluir que nos transplantes unilaterais por causa de enfisema, a técnica  $^3\text{He}$ -RNM era superior à TCAR pois permitia a análise de áreas ventiladas e não só aquelas preenchidas por ar nos pulmões nativos. Para os transplantes unilaterais em casos de fibrose, as imagens da TCAR e da  $^3\text{He}$ -RNM apresentavam boa correlação<sup>(33)</sup>. A  $^3\text{He}$ -RNM também pode ser utilizada como ferramenta para detecção precoce da bronquiolite obliterativa. Em um estudo prospectivo, publicado em 2004, por Gast et al.<sup>(34)</sup> os autores puderam detectar BO antes da PFP em dois de cinco casos. Mediante a técnica de  $^3\text{He}$ -RNM sensível a

oxigênio, pode-se calcular regionalmente a pressão alveolar de oxigênio e suas diferenças evolutivas em pacientes transplantados de pulmão que desenvolvem SBO <sup>(35)</sup>. Apesar de eficaz na análise regional da ventilação em transplante pulmonar, a <sup>3</sup>He-RNM tem limitações importantes que impedem atualmente que ela seja realizada rotineiramente, tais como: é extremamente onerosa; o paciente precisa ser transportado até o aparelho de ressonância; leva cerca de 45 minutos para ser executada; depende de pessoal altamente qualificado para ajustar o aparelho para análise correta das imagens; não permite uma análise dinâmica da imagem; e, não permite que as aquisições de imagens sejam realizadas em pacientes sob ventilação mecânica.

As cintilografias pulmonares de inalação, perfusão, inalação/perfusão e SPECT (*single photon emission computed tomography*) foram utilizadas para avaliar pacientes submetidos a transplante pulmonar no intuito de estudar a relação ventilação-perfusão, analisar regionalmente a ventilação e auxiliar no diagnóstico da BO <sup>(36-38)</sup>. A radiação à qual se submete o paciente, baixa resolução das imagens, impossibilidade de realização do exame em pacientes críticos e a avaliação estática e momentânea das imagens são as grandes limitações aos métodos diagnósticos que envolvem a medicina nuclear.

## **1.6 Tomografia de impedância elétrica**

O conceito de impedância elétrica (ou apenas impedância) se refere à

relação entre o gradiente de tensão gerado em um determinado circuito elétrico e a corrente elétrica resultante neste circuito. Impedância é a combinação de resistência e reatância, medida em ohms e é representado pelo símbolo **Z**. Reatância é o componente da impedância que não é atribuível à pura resistência; é a soma dos pontos resultantes para a oposição total que um circuito oferece ao fluxo de corrente alternada ou de qualquer outra variável atual para uma determinada frequência. Isso significa que quanto mais resistente (ou menos condutor) um circuito, um material ou mesmo um tecido é, maior será o valor da impedância.

O estudo da fisiologia das membranas celulares e seus canais iônicos trouxeram contribuições valiosas para a compreensão de que, do ponto de vista elétrico, a célula funciona como um circuito. Células diferentes têm diferentes concentrações de íons no citoplasma e padrões distintos de transporte iônico através de suas membranas. Como resultado, eles manifestam um comportamento elétrico que pode variar. O mesmo é verdadeiro para os tecidos. Diferentes tecidos têm diferentes propriedades elétricas. Sendo assim, expressam valores diferentes de resistência e de impedância elétrica.

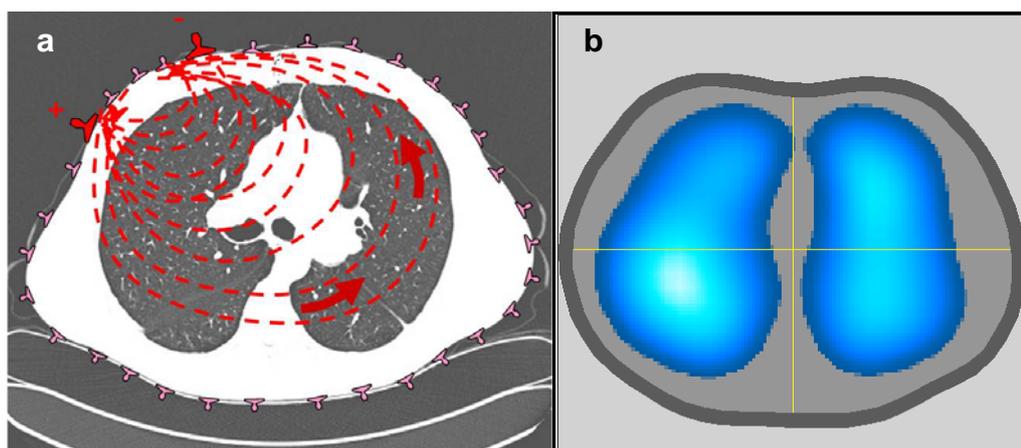
Um aparelho, aparentemente simples, torna possível a medição da impedância elétrica de um tecido ou estrutura. Pares de eletrodos são distribuídos em linha e em contato com a superfície da pele. De baixa tensão e de baixa frequência, correntes elétricas são direcionadas por meio dos eletrodos, e geram um gradiente de tensão na superfície. Isto cria um fluxo de elétrons no interior do sistema e a corrente elétrica é transformada em

*pixel*, definido como o elemento mínimo necessário para a reconstrução da imagem. Ao distribuir os eletrodos de uma forma transversal, pode-se obter uma imagem transversal e bi-dimensional da distribuição da impedância elétrica referente ao plano geométrico no interior dos eletrodos. Este sistema é a base da tomografia de impedância elétrica (TIE) <sup>(39)</sup>.

O método tem sido amplamente estudado em diferentes áreas do conhecimento. Na área respiratória, a utilização da TIE para análise da ventilação e da perfusão vem sendo promissora. Algumas propriedades biológicas do tórax fazem dele um compartimento corporal interessante de estudo com a TIE. Ar e sangue, dois materiais com resistividades muito contrastantes, compartilham o mesmo compartimento: o tórax. Seus volumes mudam ritmicamente durante o ciclo cardiorrespiratório. O ar é um mau condutor de corrente elétrica e produz grandes incrementos de impedância elétrica, tão altos quanto 50ohm no final de uma inspiração e opostamente na expiração <sup>(40)</sup>. De forma oposta, o aumento do volume de sangue (cinco vezes menos resistente do que o ar) no interior do parênquima pulmonar resulta em uma redução de 8ohm em sua impedância <sup>(41)</sup>. Tais características oferecem um grande campo para o estudo da distribuição da ventilação e da perfusão dentro do parênquima pulmonar.

As propriedades elétricas do parênquima pulmonar diferem significativamente dos outros tecidos no interior do tórax e variam periodicamente com a ventilação. Ao considerar que a ventilação pulmonar altera o padrão elétrico, a TIE pode medir esse fenômeno e fornecer dados

sobre a dinâmica ventilatória e distribuição do ar nos pulmões em tempo real e à beira do leito (Figura 1).



**Figura 1 - Ilustração da infusão de corrente elétrica no tórax e o mapa da ventilação pela TIE. a:** tomografia de alta resolução do tórax mostrando esquema de liberação elétrica entre dois eletrodos em aquisição com 32 eletrodos. **b:** imagem gerada pelo *software* da tomografia elétrica que representa a média de variação da impedância elétrica (variação da ventilação no intervalo de tempo estudado)

Com a magnitude desta oscilação (da impedância dentro do tórax na inspiração e na expiração), quanto à voltagem medida, a relação sinal-ruído obtida no estudo dos pulmões por esse método é extremamente favorável. Assim, a aplicação mais evidente da técnica é no estudo da ventilação pulmonar e sua distribuição <sup>(42-45)</sup>. Esta aplicação é de interesse imediato em várias situações clínicas, desde a prevenção da lesão pulmonar associada ao ventilador mecânico, resposta ao tratamento na doença pulmonar obstrutiva crônica até a detecção, em tempo real, de pneumotórax à beira do leito <sup>(46-49)</sup>. Em paralelo ao estudo da ventilação, outras linhas de pesquisa

vêm também estudando a análise da perfusão pulmonar por meio da TIE <sup>(50-53)</sup>, o que no futuro trará incremento grande na utilização deste método para a análise da relação ventilação-perfusão <sup>(54, 55)</sup>. O fato de ser portátil, inofensivo ao paciente e potencialmente barato confere à tomografia de impedância elétrica um grande potencial para avaliação dinâmica e à beira do leito, da ventilação regional nas doenças pulmonares, inclusive avaliação de pacientes submetidos a transplante pulmonar e diferenciação de suas patologias específicas como a síndrome de bronquiólite obliterante e as demais causas de piora da função pulmonar, tais como rejeição aguda, estenose de anastomose brônquica e hiperinsuflação do pulmão nativo em transplantes unilaterais por enfisema, além de melhor avaliação de situações onde há desequilíbrio entre ventilação e perfusão pulmonar (embolia pulmonar, complicações de anastomoses vasculares, disfunção primária de enxerto, etc).

Não há na literatura, nenhuma descrição da aplicação da tomografia de impedância elétrica em pacientes submetidos a transplante pulmonar.

**2 OBJETIVOS**

## 2 OBJETIVOS

1. Estabelecer as características ventilatórias regionais e dinâmicas de pacientes submetidos a transplante unilateral ou bilateral em condições clínicas estáveis por meio de tomografia de impedância elétrica;
2. Analisar diferenças no padrão da ventilação destes pacientes nas posições: sentada, supina, decúbito lateral direito, decúbito lateral esquerdo e prona; e,
3. Definir o padrão de normalidade da tomografia de impedância elétrica em pacientes transplantados de pulmão e servir de base para linhas de pesquisa que avaliarão as situações patológicas nos pacientes transplantados.

## 3 MÉTODOS

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Seleção dos pacientes**

Este é um estudo transversal, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 472/06 (Apêndice 1). Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes da realização dos procedimentos (Apêndice 2).

De novembro de 2002 a novembro de 2009 foram realizados 100 transplantes de pulmão no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Foram selecionados todos os transplantados unilaterais vivos e em condições clínicas estáveis e um número equivalente e aleatório de transplantados bilaterais também em condições clínicas estáveis.

Como critérios de exclusão considerou-se: pacientes com período pós-operatório inferior a três meses, pacientes com diagnóstico de infecção ou rejeição aguda em um intervalo menor que um mês, pacientes com diagnóstico de síndrome de bronquiolite obliterante, com queda recente ou progressiva da função pulmonar e recusa em preencher o termo de consentimento.

### 3.2 Desenho do estudo

Todos os pacientes realizaram prova de função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e tomografia de alta resolução do tórax antes da tomografia de impedância elétrica.

A prova de função pulmonar incluiu espirometria e pletismografia. Foram registrados valores absolutos e porcentagem do predito da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), capacidade pulmonar total (CPT) e volume residual (VR). A referência utilizada como predito foi Knudson et al. <sup>(56)</sup>.

Do TC6M foram analisados: distância, saturação inicial e final, diferença entre saturação inicial e final, e tempo de recuperação da saturação para seu valor inicial.

As tomografias de alta resolução foram adquiridas com tecnologia de multi-detectores (120kV e 165mA) em duas etapas: 1 - Fase inspiratória: após inspiração máxima (na capacidade pulmonar total), os pacientes eram orientados a prender a respiração enquanto cortes de 1mm de espessura e 1cm de intervalo entre os cortes eram adquiridos; 2 - Fase expiratória: nesta fase, o paciente permanecia em apnéia, ao nível do volume residual, após uma manobra expiratória total. Neste momento, cortes de 1mm de espessura em intervalos de 1cm foram realizados. Após curto período de tempo, a tomografia de impedância elétrica era realizada, conforme descrição a seguir.

### 3.3 Tomografia de impedância elétrica: funcionamento

Os dados de TIE foram adquiridos por meio de um tomógrafo de impedância (*enlight*<sup>®</sup>) desenvolvido pelo grupo multidisciplinar do qual participaram: Laboratório de Pneumologia Experimental - Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo e Dixtal Biomédica Ltda., São Paulo, Brasil. Este tomógrafo é capaz de produzir 50 imagens por segundo, reproduzindo ao vivo a imagem da ventilação. Após a medida do tórax dos pacientes, 32 eletrodos eram dispostos em circunferência e equidistantes ao redor do tórax (Figura 2), na altura do quarto espaço intercostal. Correntes elétricas inócuas (5-8mA; 125kHz) eram injetadas em pares de eletrodos numa sequência rotatória, sempre com três eletrodos passivos entre os dois injetantes. Durante cada padrão de injeção, eram medidas diferenças de potencial entre os 27 pares de eletrodos que não estavam injetando corrente. Uma volta completa consistia em 32 padrões de injeção e 864 medidas de voltagem, constituindo o conjunto de voltagens brutas que servia à geração de uma imagem relativa. Essas imagens de TIE eram geradas mediante um algoritmo de construção, baseado em uma matriz de sensibilidade derivada de uma malha tridimensional de elementos finitos, equivalente à descrita por Costa et al.<sup>(49)</sup>, em 2008, porém baseada em tórax humano. Imagens relativas primárias eram criadas por comparação do conjunto mais recente de voltagens brutas (uma volta completa no tórax) com uma referência basal determinada pelos dados obtidos nos primeiros

segundos de monitorização. O valor de saída de cada *pixel* representava alterações percentuais em impedância tecidual local, da referência ao momento atual.

A TIE gera um sinal pletismográfico global contra o tempo (no plano cartesiano) a partir da soma ou média dos valores de todos os *pixels* em uma imagem. Este sinal pletismográfico correlaciona-se linearmente com as mudanças no conteúdo de ar no parênquima vistas pela tomografia computadorizada convencional, como demonstrado no estudo de validação da TIE, publicado por Victorino et al.<sup>(42)</sup>, em 2004. A partir deste conceito, e da possibilidade de poder selecionar várias regiões de interesse em pulmões diferentes ou no mesmo pulmão, a TIE foi aplicada para avaliar regionalmente os pulmões, por curvas pletismográficas regionais e realizar comparações entre os dois pulmões em um mesmo paciente.

### **3.4 Tomografia de impedância elétrica: aquisição das imagens**

O programa de computador utilizado para análise das imagens neste trabalho foi customizado e escrito na plataforma *LabView 7.1* (*National Instruments*, Austin, Estados Unidos da America, 2004).

Os pacientes foram submetidos à TIE em cinco posições diferentes: sentado, supino, decúbitos laterais esquerdo e direito e prona. Era solicitado que os pacientes realizassem 30 ciclos de ventilação espontânea da forma mais natural possível, tentando manter a frequência e a amplitude dos

movimentos respiratórios. Após 30 ciclos de ventilação espontânea era solicitado que o paciente realizasse uma manobra de capacidade vital lenta.

Dos 30 ciclos de ventilação espontânea, era selecionado um trecho de cinco ciclos de amplitude semelhante no gráfico da pletismografia. Neste trecho selecionado eram escolhidas regiões de interesse (ROIs) e o programa gerava uma curva de pletismografia e calculava a variação média da impedância ( $\Delta Z$ ) para cada ROI selecionada. Na manobra de capacidade vital, o trecho correspondente ao fim da inspiração até o fim da expiração era selecionado e o programa calculava a variação da impedância (Figuras 2 e 3). Imagens da perfusão pulmonar também foram gravadas para fins ilustrativos.



**Figura 2 - Cálculo da média da variação da impedância em ventilação espontânea.** Eram selecionados cinco ciclos de ventilação espontânea (seta verde). No mapa da ventilação (seta amarela) eram selecionadas as regiões de interesse (seta vermelha - divisão em pulmão direito e esquerdo como ROI). O programa gerava, então, as curvas de pletimografia para cada ROI (seta laranja - pulmões direito e esquerdo) e calculava o  $\Delta Z$  (seta azul).



**Figura 3 - Cálculo da variação da impedância na capacidade vital.** Era selecionada a região referente à manobra de capacidade vital no gráfico da pletismografia (seta verde). No mapa da ventilação (seta amarela) eram selecionadas as regiões de interesse (seta vermelha - divisão em pulmão direito e esquerdo como ROI). O programa gerava, então, as curvas de pletismografia para cada ROI (seta laranja - pulmões direito e esquerdo) e calculava o  $\Delta Z$  (seta azul).

### 3.5 Comparação entre pulmão direito e esquerdo

Em cada aquisição de imagem, o padrão dinâmico da ventilação de cada pulmão era analisado e gravado em formato de vídeo. Os pulmões direito e esquerdo eram analisados separadamente e a porcentagem da ventilação referente ao pulmão transplantado (transplantes unilaterais) ou ao pulmão com maior ventilação durante a aquisição sentada (transplantes bilaterais) era calculada em cada posição (sentada, supina, decúbitos laterais e prona).

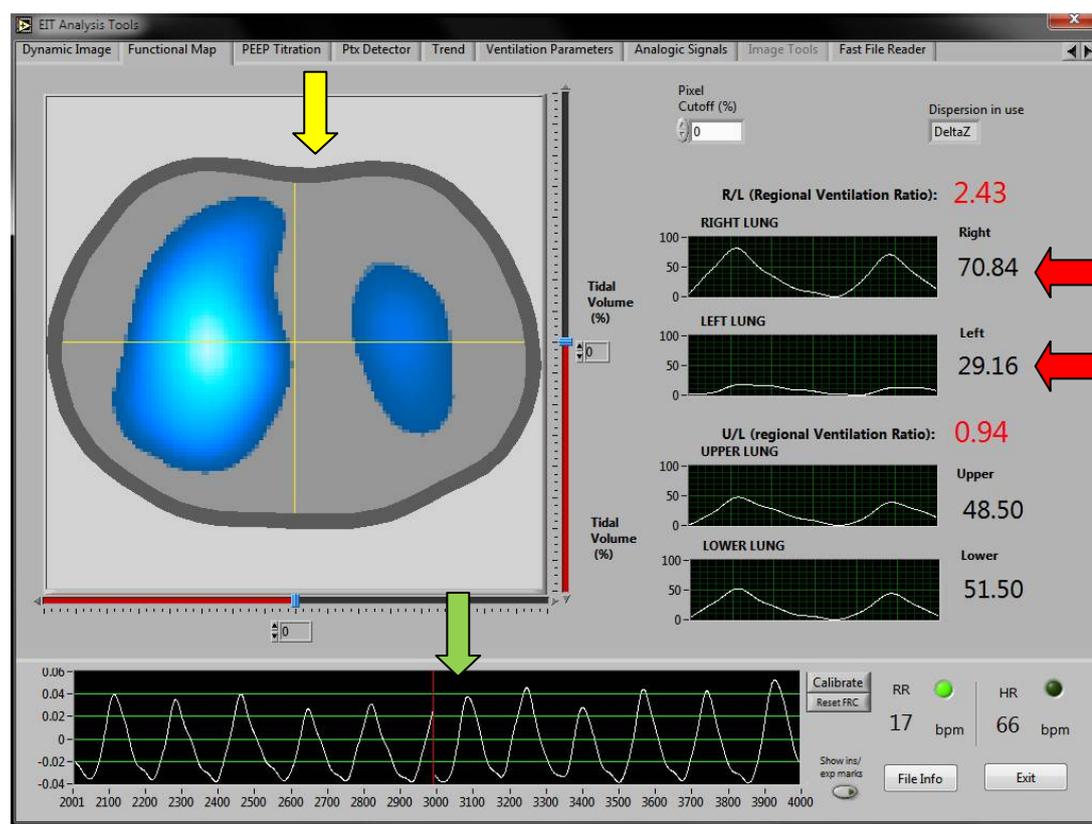
Para homogeneizar o nome das posições para transplantes unilaterais e bilaterais, o pulmão transplantado (transplantes unilaterais) e o pulmão com a maior ventilação (transplantes bilaterais) eram denominados "**melhores pulmões**". O pulmão nativo (transplantes unilaterais) e o pulmão com menor ventilação (transplantes bilaterais) eram denominados "**piores pulmões**". Desta forma, as posições estudadas passaram a ser denominadas: sentado, supino, decúbito lateral **sobre o melhor**, decúbito lateral **sobre o pior** e prona.

Porcentagem da ventilação referente ao melhor pulmão =

$$\Delta Z \text{ melhor} / (\Delta Z \text{ melhor} + \Delta Z \text{ pior})$$

Esta fórmula foi utilizada para avaliação da heterogeneidade da ventilação e os três grupos (unilaterais fibrose, unilaterais enfisema e bilaterais) foram comparados entre si. O próprio programa do tomógrafo de impedância calcula a porcentagem da ventilação de cada pulmão, a partir de

uma ferramenta do programa o "mapa funcional" ou "*functional map*" (Figura 4). A heterogeneidade da ventilação foi analisada intragrupo de acordo com a mudança de posição e intergrupos em cada posição.



**Figura 4 - Mapa funcional.** Tela copiada a partir da ferramenta "mapa funcional" do programa do tomógrafo de impedância elétrica. Seta amarela: mapa da ventilação (média da variação da impedância). Seta verde: sinal pletoimográfico do conjunto formado pelos dois pulmões. Setas vermelhas: porcentagem da ventilação referente aos pulmões direito e esquerdo, e suas respectivas curvas pletoimográficas. Neste caso, é um exemplo de paciente submetido a transplante pulmonar direito por causa de enfisema, o pulmão transplantado (direito) era responsável por 70,84% da ventilação total e o pulmão nativo (esquerdo) por 29,16% da ventilação.

### 3.6 Análise das regiões de interesse

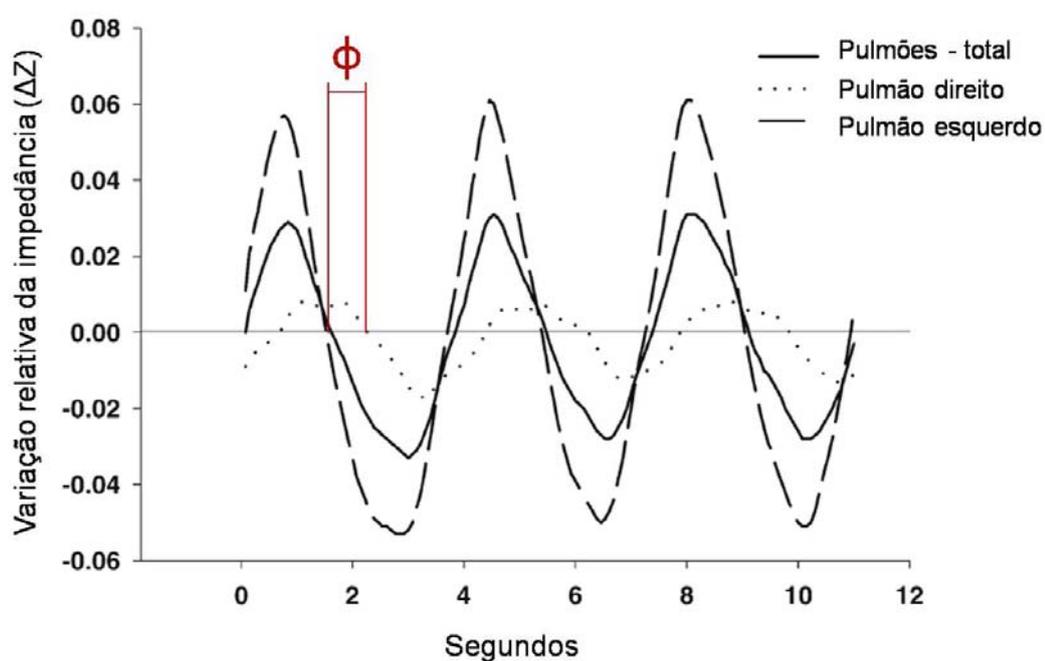
Um sinal pletismográfico era obtido em diferentes regiões de interesse selecionadas em cada pulmão. Quando a análise dinâmica da ventilação do pulmão nativo mostrou alguma região com padrão de ventilação diferente da referência (pulmão transplantado), essa região sempre era selecionada para ser comparada com regiões do pulmão transplantado e do próprio pulmão nativo. Nas manobras de capacidade vital, a curva expiratória do sinal pletismográfico era comparada entre um pulmão e outro no mesmo paciente (Figura 3 - seta laranja).

### 3.7 Ângulo de fase entre dois pulmões

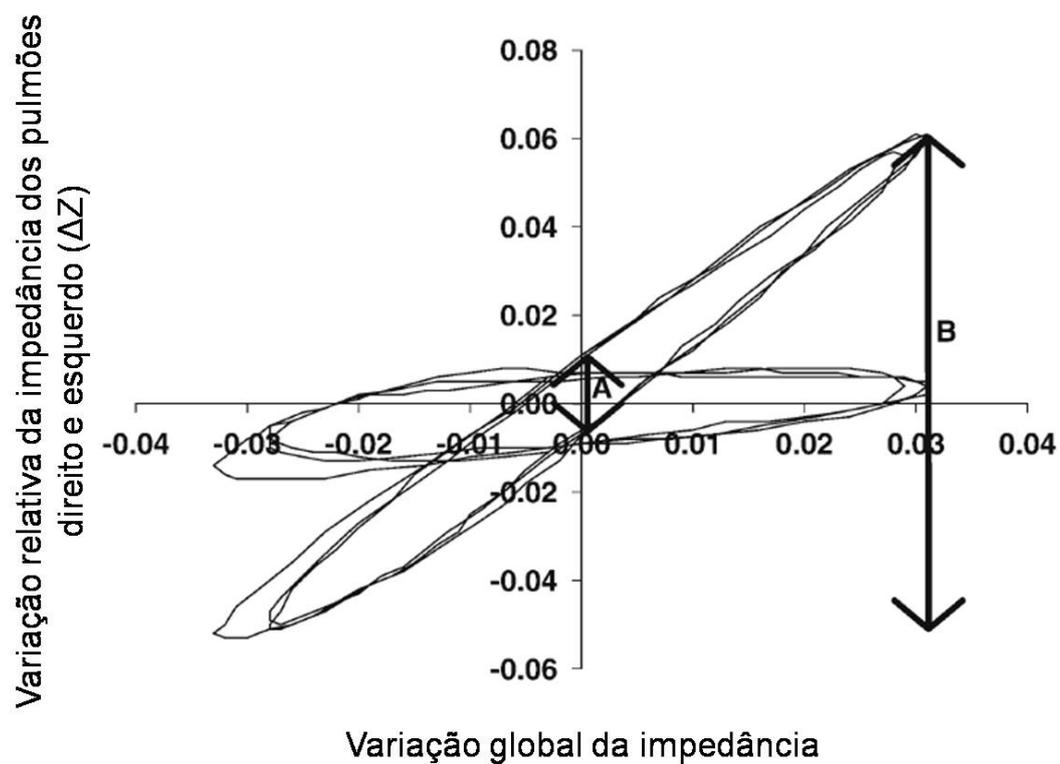
Quando se diz que duas ondas estão em fase, isto significa que estão mudando a sua polaridade no mesmo instante em cada ciclo. Quando cargas reativas estão presentes, tais como tecidos que conduzem melhor ou pior a eletricidade, a oposição à condutividade destas cargas resulta em uma diferença de fase entre as ondas. O ângulo de fase ( $\Phi$ ) é o ângulo que o vetor impedância forma com o vetor resistência. Por definição, o ângulo de fase está positivamente associado com a reatância e negativamente associado com a resistência. O  $\Phi$  é formado quando parte da corrente elétrica é armazenada pelas membranas celulares, criando uma mudança de fase, medida por geometria como transformação angular da

capacitância/resistência. Então, o  $\phi$  depende tanto do comportamento capacitivo dos tecidos (associado com a celularidade tecidual), quanto do seu comportamento resistivo absoluto (isto é, ar nos pulmões) e permeabilidade das membranas. Assim sendo, quando se calcula o ângulo de fase entre as ondas relativas aos sinais pletismográficos de cada pulmão na TIE, o ângulo negativo significa que tem seu tempo de esvaziamento atrasado em relação ao pulmão referência, já um  $\phi$  positivo significa tem o tempo de esvaziamento adiantado em relação ao de referência (Figura 5). Desta forma, quanto mais distante do zero (tanto  $\phi$  de sinal negativo quanto positivo), maior a dissincronia da ventilação entre os dois pulmões. Nos pacientes submetidos a transplante unilateral, o pulmão referência foi sempre considerado o pulmão transplantado. Portanto, se o ângulo de fase era negativo, significava que o pulmão nativo esvaziava tardiamente em relação ao transplantado e, se era positivo, o pulmão nativo esvaziava mais rápido que o transplantado. Nos transplantes bilaterais, o pulmão referência foi sempre o pulmão direito. O ângulo de fase foi determinado por medição da proporção entre a largura das alças formadas no ponto em que a mudança de impedância global passa por zero ao cruzar da inspiração para expiração e a excursão global da variação da impedância e, em seguida, ao considerar o arco seno deste número:  $\phi = \arcsen(A / B)$ , onde A e B são as amplitudes do pulmão direito ou esquerdo quando a impedância global de pulmão é zero e máxima, respectivamente <sup>(57)</sup>, (Figura 6). As alças têm um sentido de rotação que é expresso por  $\phi$  positivo (sentido horário) ou  $\phi$

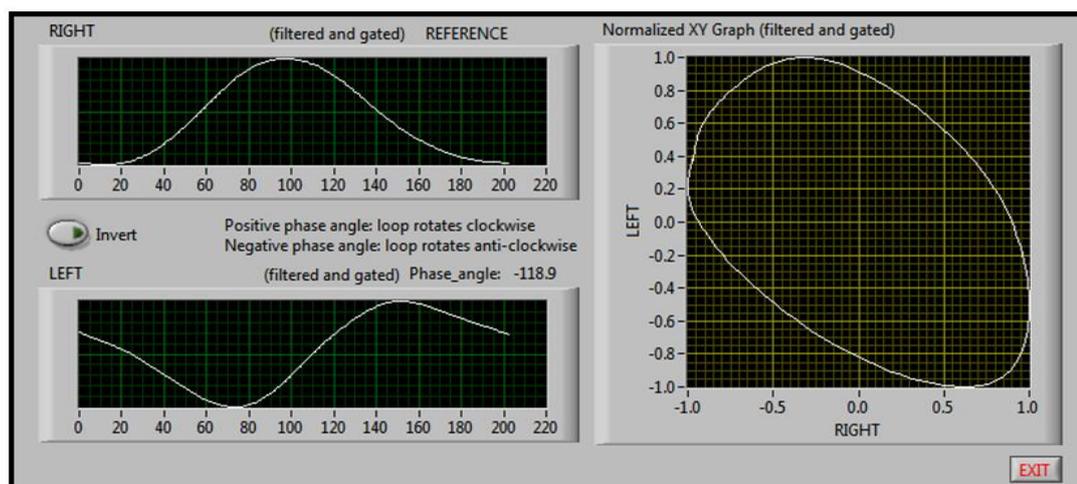
negativo (sentido anti-horário). Como medida de assincronia em seu esvaziamento, foi calculada a diferença do ângulo de fase ( $\Delta\Phi$ ) dos pulmões esquerdo e direito. O programa de análise do tomógrafo de impedância elétrica foi adaptado para o cálculo do ângulo de fase a partir do sinal pletismográfico dos pulmões (Figura 7).



**Figura 5 - Variação da impedância no tempo.** Linha contínua: variação da impedância de todo pulmão; Linha com interrupções: variação da impedância do pulmão esquerdo; linha pontilhada: variação da impedância do pulmão direito. O pulmão direito está adiantado em relação ao esquerdo. A partir deste tipo de dissincronia calcula-se o ângulo de fase ( $\Phi$ ). Adaptado de Riedel et al.<sup>(57)</sup> (2005)



**Figura 6 - Relação entre as impedâncias, global e relativa, dos pulmões.** Parâmetros A e B utilizados pelo aparelho para cálculo de  $\Phi$ .  $\Phi = \arcsen(A/B)$ . Adaptado de Riedel et al. <sup>(57)</sup> (2005)



**Figura 7 - Tela extraída do programa da TIE.** Imagem que mostra o cálculo do ângulo de fase em um paciente submetido a transplante unilateral direito por enfisema. As imagens da direita mostram o gráfico bivariado das curvas do sinal pletismográfico correspondente a cada um dos pulmões - o direito é o pulmão transplantado (referência) e o esquerdo é o pulmão nativo. Neste caso,  $\phi = -118,9^\circ$ , significando que o pulmão nativo é extremamente atrasado em relação ao pulmão transplantado - Se o  $\phi$  fosse  $-180^\circ$ , os dois pulmões teriam movimentos opostos e gráfico XY seria um círculo perfeito

### 3.8 Análise estatística

#### 3.8.1 Análise estatística descritiva

Foram realizadas as análises descritivas para os dados quantitativos com distribuição normal, apresentado as médias acompanhadas dos respectivos intervalos de confiança de 95% e desvios padrão ( $\pm dp$ ). Os dados quantitativos sem distribuição normal foram expressos por medianas e intervalo interquartil 25-75% ( $IQ_{25-75\%}$ ). Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com

o teste de Levene.

### 3.8.2 Análise estatística inferencial

Para as variáveis quantitativas dependentes para as quais foram analisados dois fatores (grupo e posição) foi utilizada a análise de variância ANOVA de medidas repetidas mistas. Quando foi necessário realizar comparações múltiplas de médias, utilizou-se do teste de Bonferroni. Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levene. Quando não se verificou distribuição normal e homogeneidade de variância das variáveis, recorreu-se aos testes não-paramétricos Kruskal-Wallis para a variável grupo e a análise ANOVA de Friedman para a variável posição.

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o programa SPSS versão 17 (*SPSS 17.0 for Windows*).

## 4 RESULTADOS

## 4 RESULTADOS

Os pacientes transplantados em 2010 não foram incluídos, pois tinham menos de três meses de pós-operatório. Dos 100 pacientes transplantados, 33 foram unilaterais e 67 bilaterais. Dos 33 unilaterais, 13 estavam vivos no período de execução do estudo (março de 2008 a março de 2010). Foram incluídos 11 pacientes (seis unilaterais por enfisema e cinco unilaterais por fibrose). Dois pacientes com transplante unilateral foram excluídos por terem apresentado declínio significativo da função pulmonar na época da execução do estudo (um por SBO e outro por infecções recorrentes). Dos 67 transplantes bilaterais foram selecionados aleatoriamente 10 pacientes. Destes, sete foram incluídos no estudo (quatro transplantados por enfisema pulmonar e três por bronquiectasias). Três pacientes foram excluídos, pois apesar da estabilidade da prova de função pulmonar, apresentaram padrão de ventilação muito diferente dos outros sete bilaterais. Dos três pacientes excluídos, um tinha diagnóstico de SBO, outro estenose de anastomose brônquica e o terceiro rejeição aguda. A Tabela 3 mostra as características dos três grupos diferentes:

- unilateral por enfisema (UNI-E);
- unilateral fibrose (UNI-F); e,
- bilateral (BLT).

**Tabela 3 - Características funcionais dos grupos.** Mostra-se as características funcionais de cada um dos grupos estudados. O valor de **p** se refere à comparação entre os três grupos. Para aqueles com diferença significativa, foi feita análise *post hoc* (Bonferroni).

	Tipo de Transplante			Entre Grupos - ANOVA
	UNI-E	UNI-F	BLT	p
Idade	60 ± 6	62 ± 7	56 ± 12	<b>p = 0,059</b>
Tempo de transplante	40 ± 26	57 ± 8	37 ± 20	<b>p = 0,266</b>
CVF (litros)	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	3,9 ± 0,5	<b>p &lt; 0,001</b>
CVF%	64 ± 16	71 ± 15	95 ± 13	<b>p = 0,003</b>
VEF <sub>1</sub> (litros)	1,7 ± 0,3	2,1 ± 0,4	4,3 ± 2,6	<b>p = 0,024</b>
VEF <sub>1</sub> 1%	60 ± 12	72 ± 19	105 ± 16	<b>p &lt; 0,001</b>
CPT (litros)	5,8 ± 1,3	3,9 ± 0,3	5,3 ± 0,4	<b>p = 0,006</b>
CPT%	99 ± 11	68 ± 13	88 ± 5	<b>p &lt; 0,001</b>
VR (litros)	3,2 ± 1,2	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4	<b>p = 0,001</b>
VR%	164 ± 47	62 ± 16	73 ± 16	<b>p &lt; 0,001</b>
Distância (metros)*	648 ± 63	548 ± 70	715 ± 101	<b>p = 0,012</b>
Saturação inicial* %	97 ± 1	96 ± 2	97 ± 1	<b>p = 0,727</b>
Saturação final* %	92 ± 3	91 ± 2	96 ± 1	<b>p = 0,005</b>
ΔSaturação*	5,0 ± 3,1	5,6 ± 1,5	1,1 ± 0,9	<b>p = 0,003</b>
Recuperação (segundos)*	144 ± 41	123 ± 27	30 ± 30	<b>p &lt; 0,001</b>

UNI-E = grupo de transplante unilateral por enfisema; UNI-F = grupo de transplante unilateral por fibrose; BLT = grupo de transplante bilateral; p = probabilidade; CVF = capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado primeiro segundo; CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual; \* Dados extraídos do teste de caminhada de 6min

Resultados *post hoc* :

(CVF) UNI-E vs. BLT - p < 0,001; UNI-F vs. BLT - p < 0,001

(CVF%) UNI-E vs. BLT - p = 0,004; UNI-F vs. BLT = 0,032

(VEF<sub>1</sub>) UNI-E vs. BLT - p = 0,035

(VEF<sub>1</sub>%) UNI-E vs. BLT - p < 0,001; UNI-F vs. BLT - p = 0,007

(CPT) UNI-E vs. UNI-F - p = 0,006; BLT vs. UNI-F - p = 0,047

(CPT%) UNI-E vs. UNI-F - p < 0,001; UNI-F vs. BLT - p = 0,009

(VR) UNI-E vs. UNI-F - p = 0,002; BLT vs. UNI-E = 0,002

(VR%) UNI-E vs. BLT - p < 0,001; UNI-E vs. UNI-F - p < 0,001

(Distância) UNI-F vs. BLT - p = 0,01

(ΔSaturação) UNI-E vs. BLT - p = 0,012; UNI-F vs. BLT - p = 0,006

(Recuperação) UNI-E vs. BLT - p < 0,001; UNI-F vs. BLT - p = 0,001

A análise das imagens em tempo real, à beira do leito e de maneira dinâmica, mostrou padrões de ventilação bastante distintos entre os três grupos. Desde padrões compatíveis com a ventilação em indivíduos normais, até ventilação pendular (no mesmo paciente, enquanto um pulmão esvazia o outro insufla). Antes mesmo de ser realizada a análise numérica das imagens, a impressão visual já revelava que as posições também apresentavam influência importante sobre a ventilação nos três grupos. A seguir, serão descritos os resultados específicos para cada um dos grupos estudados.

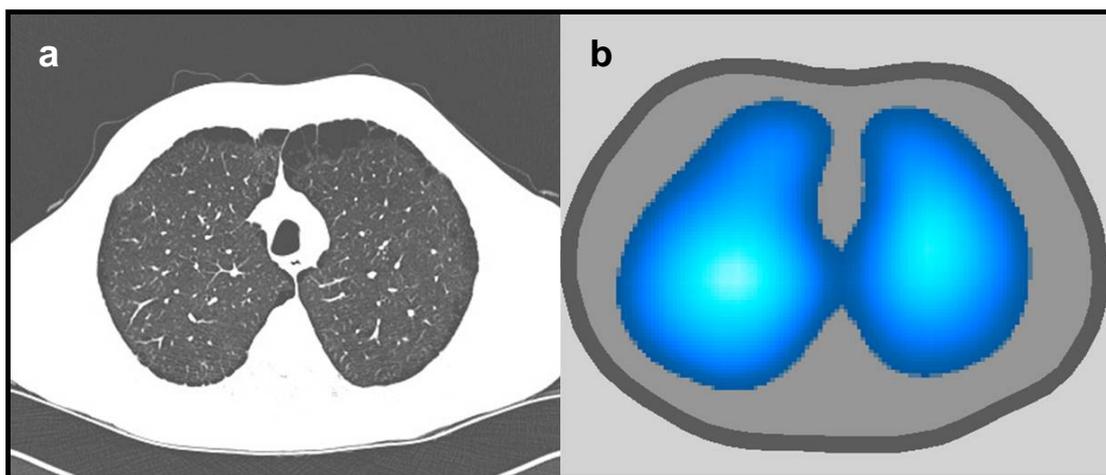
#### **4.1 Grupo bilateral**

##### **4.1.1 Porcentagem de ventilação do melhor pulmão - BLT**

Os sete pacientes analisados do grupo BLT apresentaram padrão ventilatório bastante homogêneo quando um pulmão era comparado com o outro. A média da porcentagem de ventilação relacionada ao melhor pulmão, analisando-se todas as posições, foi de  $0,57 \pm 0,11$  durante a ventilação espontânea e  $0,55 \pm 0,09$  para capacidade vital ( $p = 0,55$ ). Ou seja, para o grupo BLT, cada pulmão era responsável por cerca de metade da ventilação total, e não houve diferença significativa quando comparadas ventilação espontânea e capacidade vital.

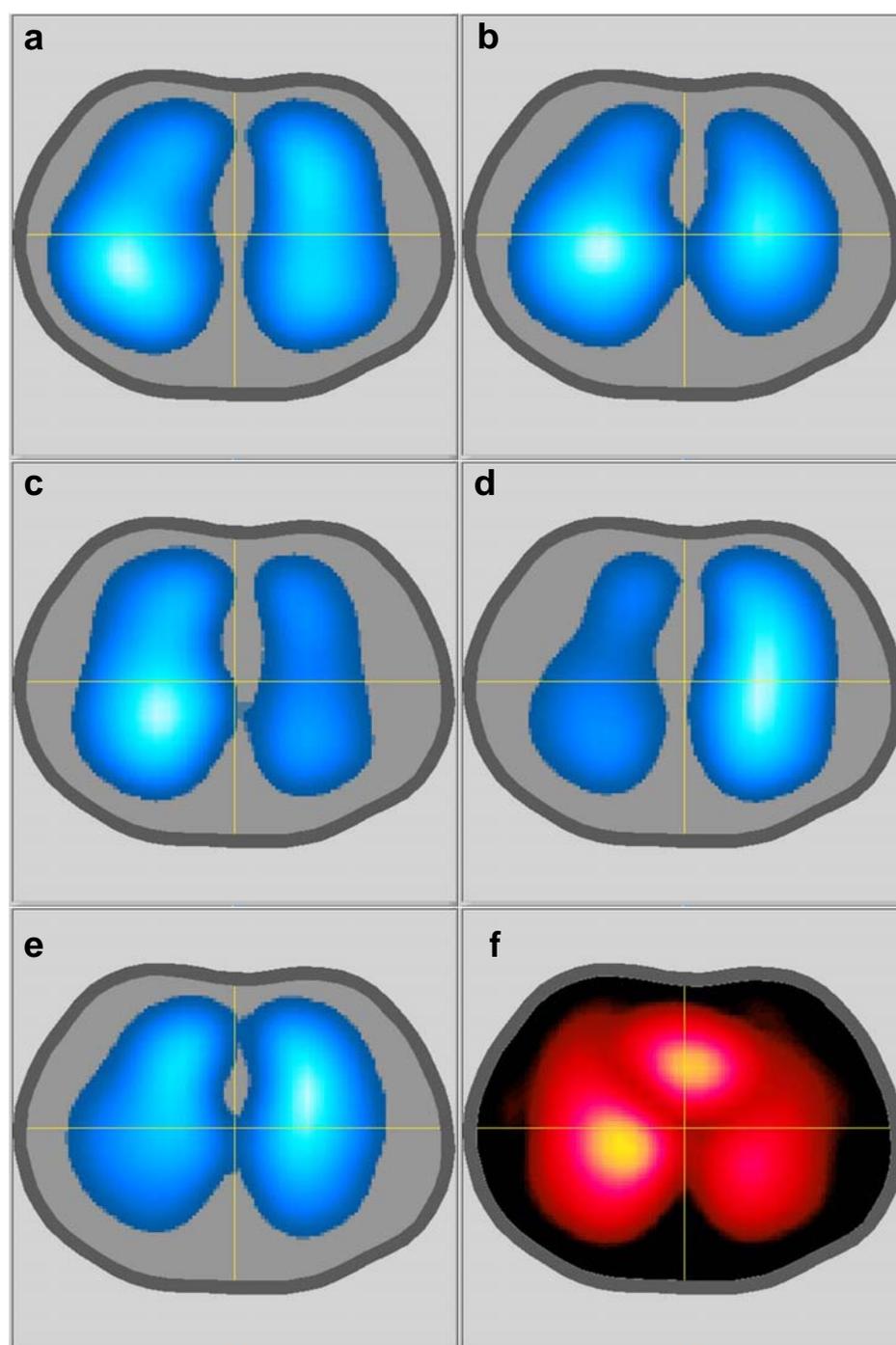
A Figura 8 mostra a imagem da tomografia computadorizada e do

mapa da impedância elétrica de um paciente submetido a transplante bilateral.



**Figura 8 - Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica - BLT. a - TCAR de paciente de 38 anos, submetido a transplante bilateral por enfisema secundário a deficiência de  $\alpha$ 1antitripsina. b - mapa da ventilação (média da variação da impedância) do mesmo paciente.**

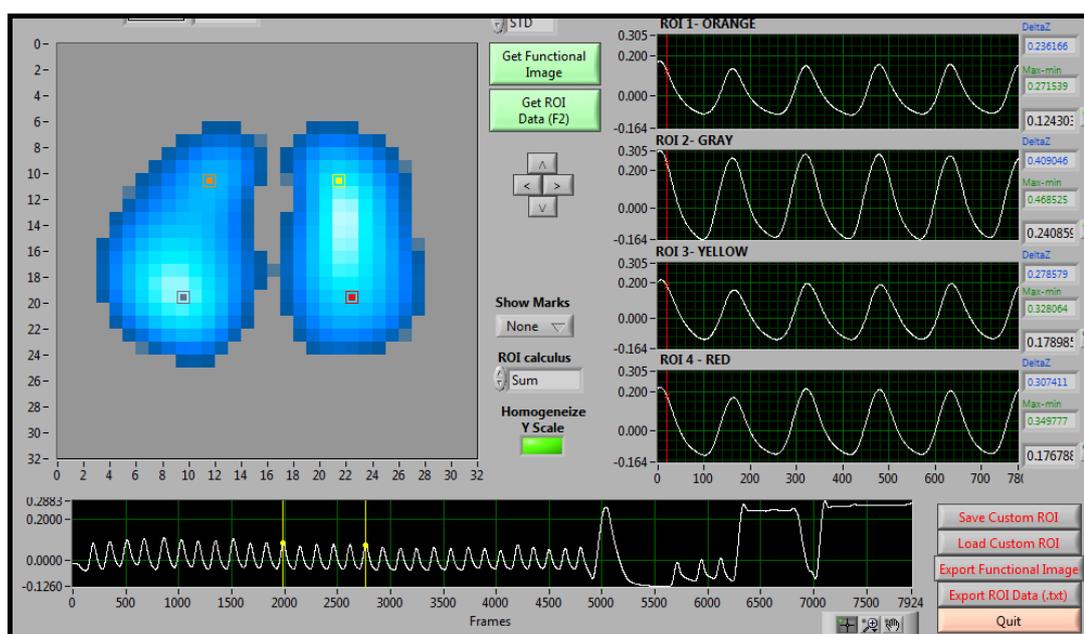
Na análise das diferentes posições, pode-se observar que houve um aumento na ventilação das regiões gravidade dependentes nas aquisições obtidas em ventilação espontânea (Figura 9). A média da porcentagem de ventilação referente ao melhor pulmão em ventilação espontânea foi: sentado = 0,58; supino = 0,57; sobre o melhor = 0,65; sobre o pior = 0,50 e prona = 0,55. Este fenômeno não foi observado nas manobras de capacidade vital, onde as porcentagens praticamente não variaram nas diversas posições.



**Figura 9 - Comparação da ventilação nas diversas posições e imagem da perfusão - BLT. a = sentado, b = supino, c = sobre o melhor (decúbito lateral direito), d = sobre o pior (decúbito lateral esquerdo), e = prona e f = mapa da perfusão/pulsatilidade em posição supina (imagem central correspondente aos grandes vasos). Em todas as posições houve aumento da variação da impedância (azul mais claro) nas regiões gravidade dependentes. Aquisições obtidas em ventilação espontânea.**

#### 4.1.2 Análise das regiões de interesse - BLT

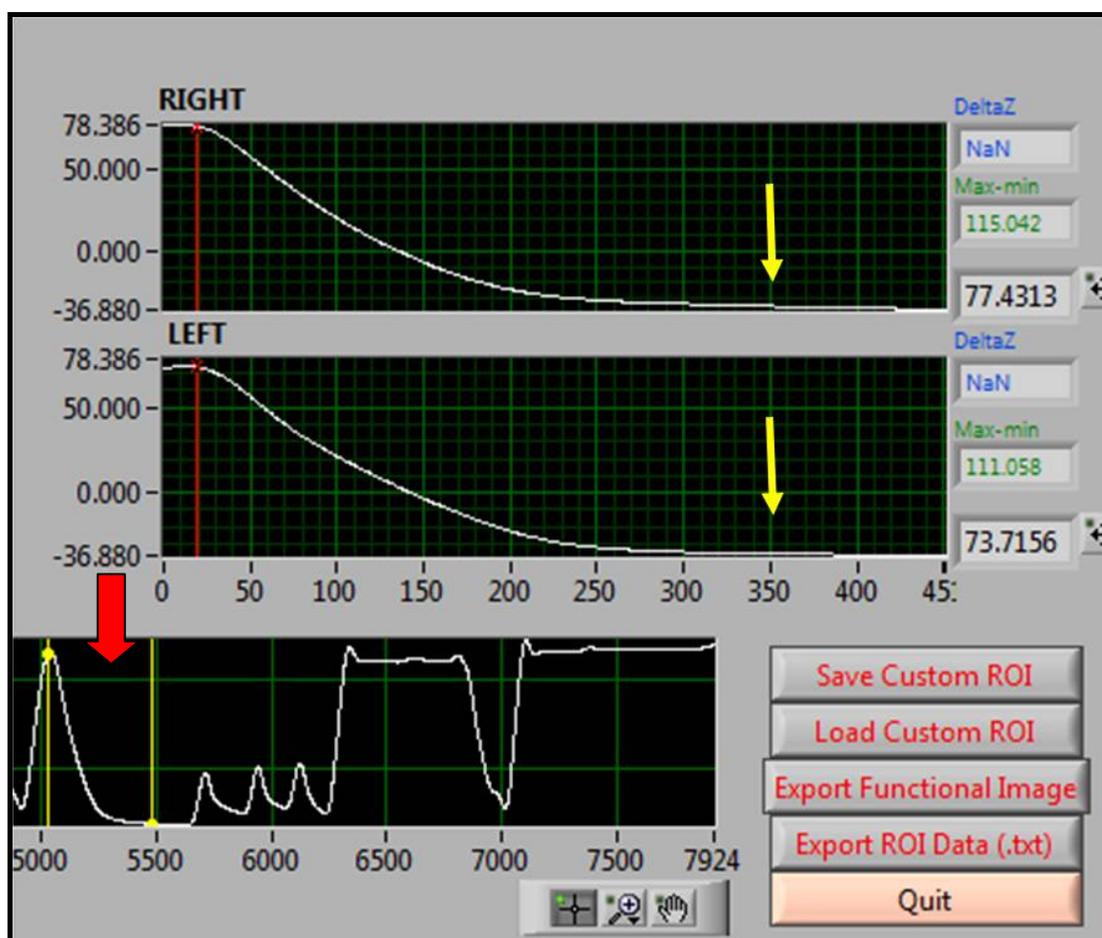
Quando selecionadas diferentes ROIs nos pacientes submetidos a transplante bilateral, observou-se que seus respectivos sinais pletismográficos apresentavam finais de inspiração e expiração praticamente simultâneos. A Figura 10 demonstra como é feita a análise das ROIs com o tomógrafo de impedância elétrica.



**Figura 10 - Análise de regiões de interesse em transplante bilateral.** Tela extraída do programa da TIE durante ventilação espontânea em paciente do grupo BLT. São selecionadas quatro ROIs (pequenos quadrados laranja, cinza, amarelo e vermelho), em quatro regiões pulmonares diferentes. À direita, o sinal pletismográfico de cada uma das ROIs, e mostra que o fim da inspiração e da expiração são simultâneos.

Durante a manobra de capacidade vital, foi possível analisar a curva expiratória de cada pulmão isoladamente, desta vez selecionando como

região de interesse cada pulmão por inteiro. Nos transplantes bilaterais, a curva e o tempo expiratório de cada pulmão eram muito semelhantes, mostrando que, globalmente, as constantes de tempo de cada pulmão deveriam ser parecidas (Figura 11).



**Figura 11 - Manobra de capacidade vital no grupo bilateral.** Imagem extraída da tela do programa da TIE. A seta vermelha mostra o sinal pleetismográfico global da impedância durante a manobra de capacidade vital. As setas amarelas mostram as curvas expiratórias (variação da impedância) para os pulmões direito e esquerdo. Note-se que o tempo de esvaziamento dos pulmões é muito semelhante.

## 4.2 Grupo unilateral por enfisema pulmonar

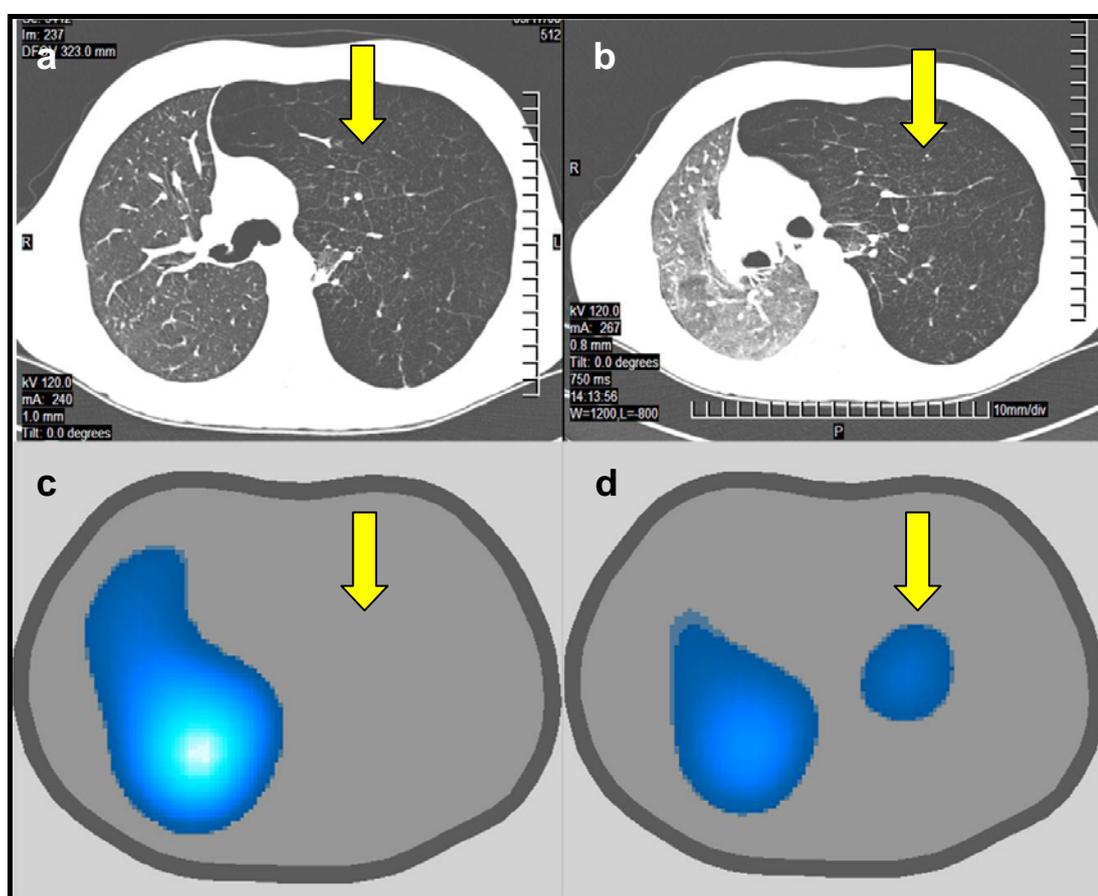
### 4.2.1 Porcentagem de ventilação do melhor pulmão - UNI-E

A análise dinâmica da ventilação dos pacientes do grupo UNI-E mostrou que a ventilação do pulmão transplantado era homogênea como nos pulmões dos pacientes do grupo BLT, porém a ventilação do pulmão nativo, enfisematoso, era bastante heterogênea, e mostrou que a variação da impedância no pulmão nativo era menor do que no pulmão transplantado e havia uma assincronia em relação ao tempo de esvaziamento dos pulmões transplantados e nativos, algumas vezes gerando ventilação pendular (enquanto um pulmão insufla, o outro esvazia e vice-versa - Figura 12). Em alguns casos havia assincronia em regiões diferentes do próprio pulmão nativo (Figura 13).

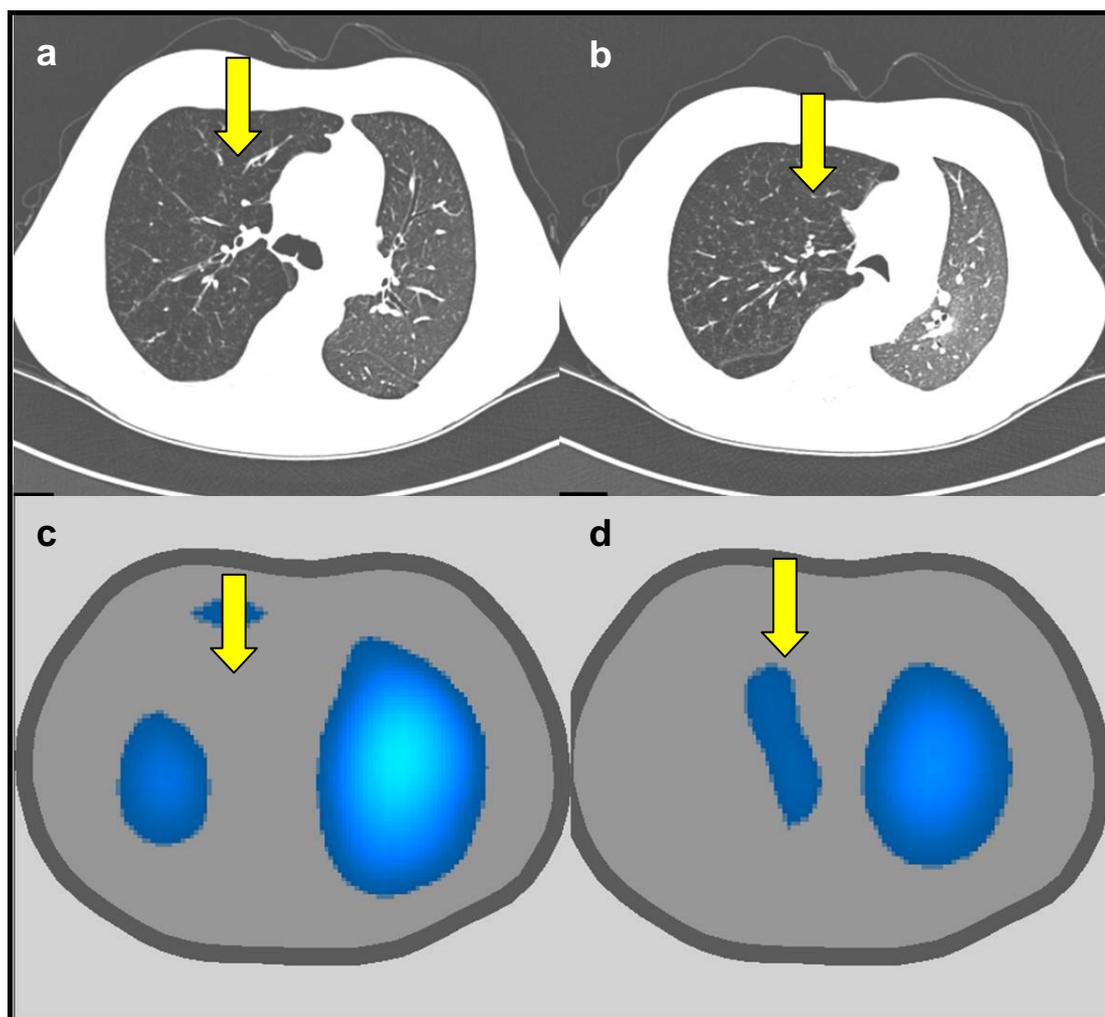
A média da porcentagem de ventilação relacionada ao melhor pulmão, analisando-se todas as posições foi de  $0,79 \pm 0,12$  durante a ventilação espontânea e  $0,69 \pm 0,10$  para capacidade vital ( $p = 0,005$ ). Ou seja, para o grupo UNI-E, o pulmão transplantado foi responsável por 79% da ventilação total na ventilação espontânea e 69% na capacidade vital. Esta diferença foi significativa, o que denota que na manobra de capacidade vital aumenta a contribuição do pulmão nativo na ventilação.

Na análise das diferentes posições, pode-se observar que houve um aumento na ventilação das regiões gravidade dependentes nas aquisições obtidas em ventilação espontânea (Figura 14). As médias da porcentagem

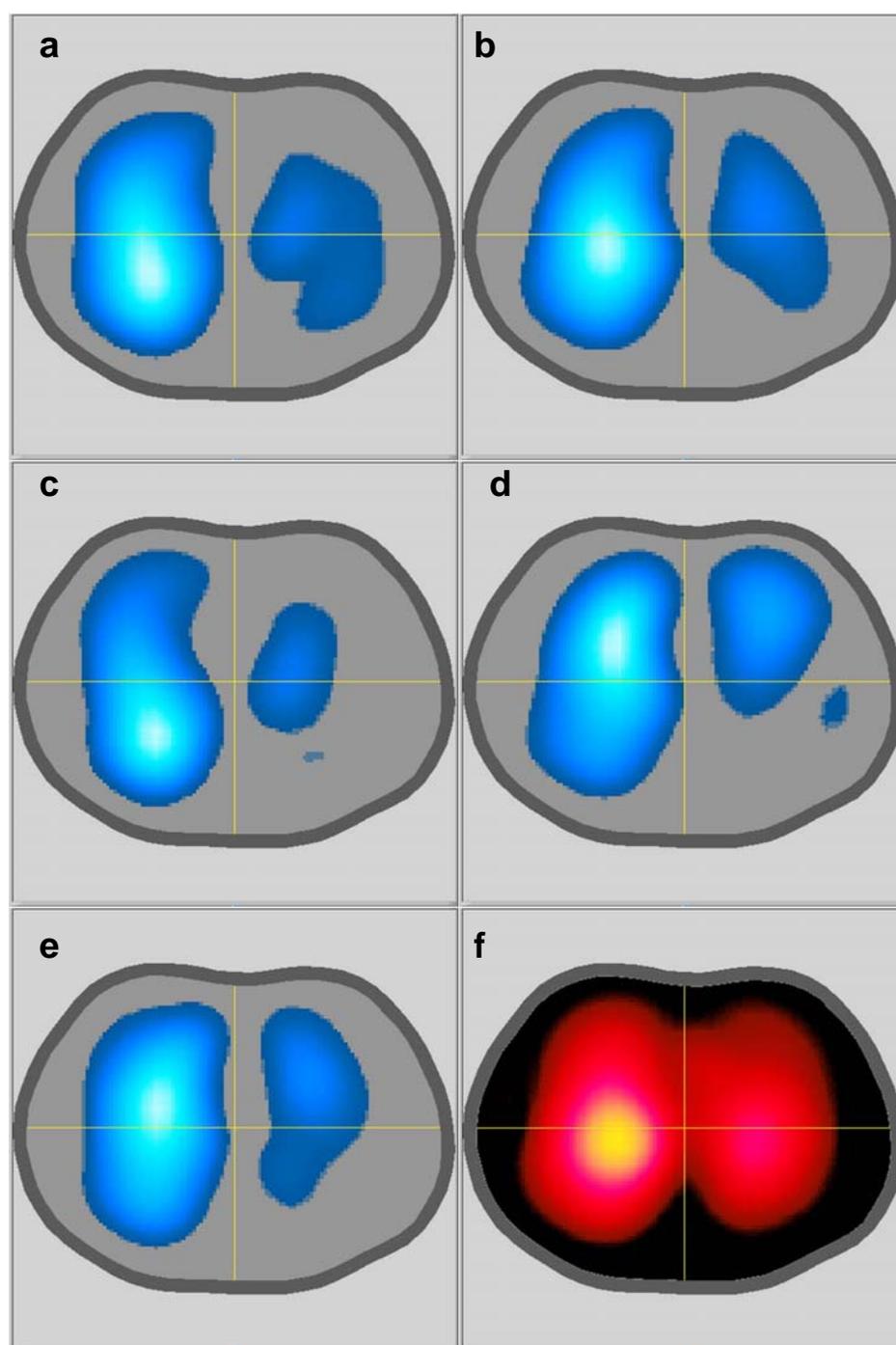
de ventilação referentes ao melhor pulmão em ventilação espontânea foram: sentado = 0,81; supino = 0,80; sobre o melhor = 0,82; sobre o pior = 0,76 e prona = 0,78. Na manobra de capacidade vital as porcentagens foram: sentado = 0,65; supino = 0,67; sobre o melhor = 0,76; sobre o pior = 0,69 e prona = 0,67.



**Figura 12 - Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica - UNI-E - transplante do pulmão direito.** Tomografia de alta resolução do tórax em inspiração e expiração (a e b respectivamente) de um paciente submetido a transplante unilateral direito por enfisema. c - imagem extraída da TIE no fim do movimento inspiratório (não há variação da impedância na área correspondente ao pulmão nativo). d - imagem extraída da TIE no fim da expiração (enquanto há diminuição da impedância no pulmão transplantado, há aumento da impedância no pulmão nativo - significando que há aprisionamento aéreo / ventilação pendular). As setas amarelas apontam para a mesma região do pulmão nativo.



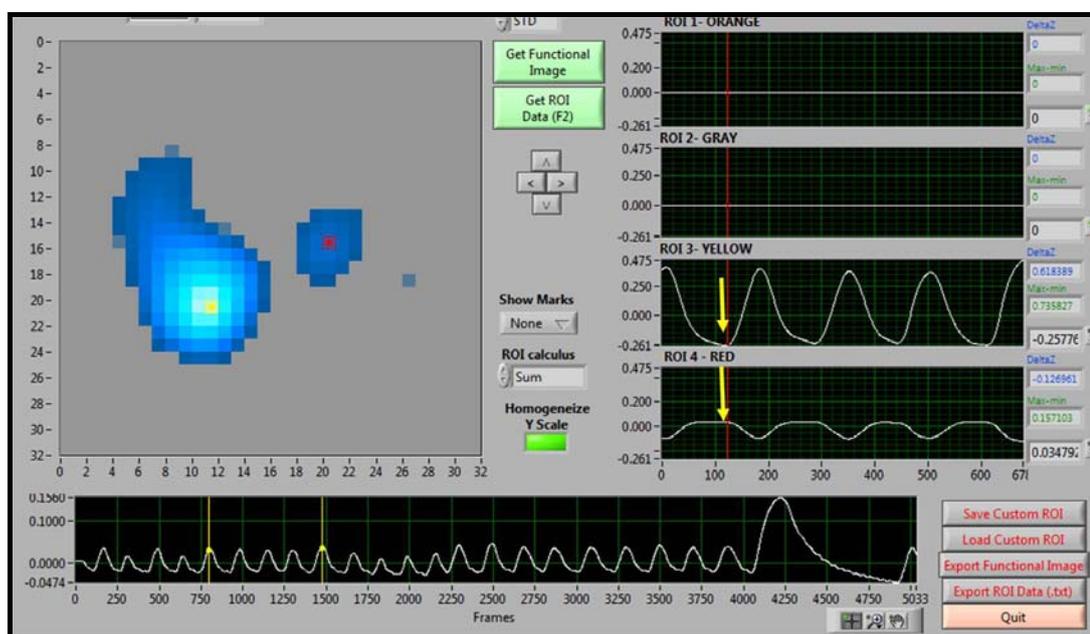
**Figura 13 - Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica - UNI-E - transplante do pulmão esquerdo.** Tomografia de alta resolução do tórax em inspiração e expiração (a e b respectivamente) de um paciente submetido a transplante unilateral esquerdo por enfisema. c - imagem extraída da TIE no fim do movimento inspiratório (não há variação da impedância na área correspondente lobo médio). d - imagem extraída da TIE no fim da expiração (enquanto há diminuição da impedância no pulmão transplantado e no lobo inferior direito do pulmão nativo, há aumento da impedância na região do lobo médio - setas amarelas).



**Figura 14 - Comparação da ventilação nas diversas posições e imagem da perfusão - UNI-E - transplante do pulmão direito. a = sentado, b = supino, c = sobre o melhor (decúbito lateral direito), d = sobre o pior (decúbito lateral esquerdo), e = prona e f = mapa da perfusão/pulsatilidade em posição supina. Em todas as posições houve aumento da variação da impedância (azul mais claro) nas regiões gravidade dependentes. Aquisições obtidas em ventilação espontânea.**

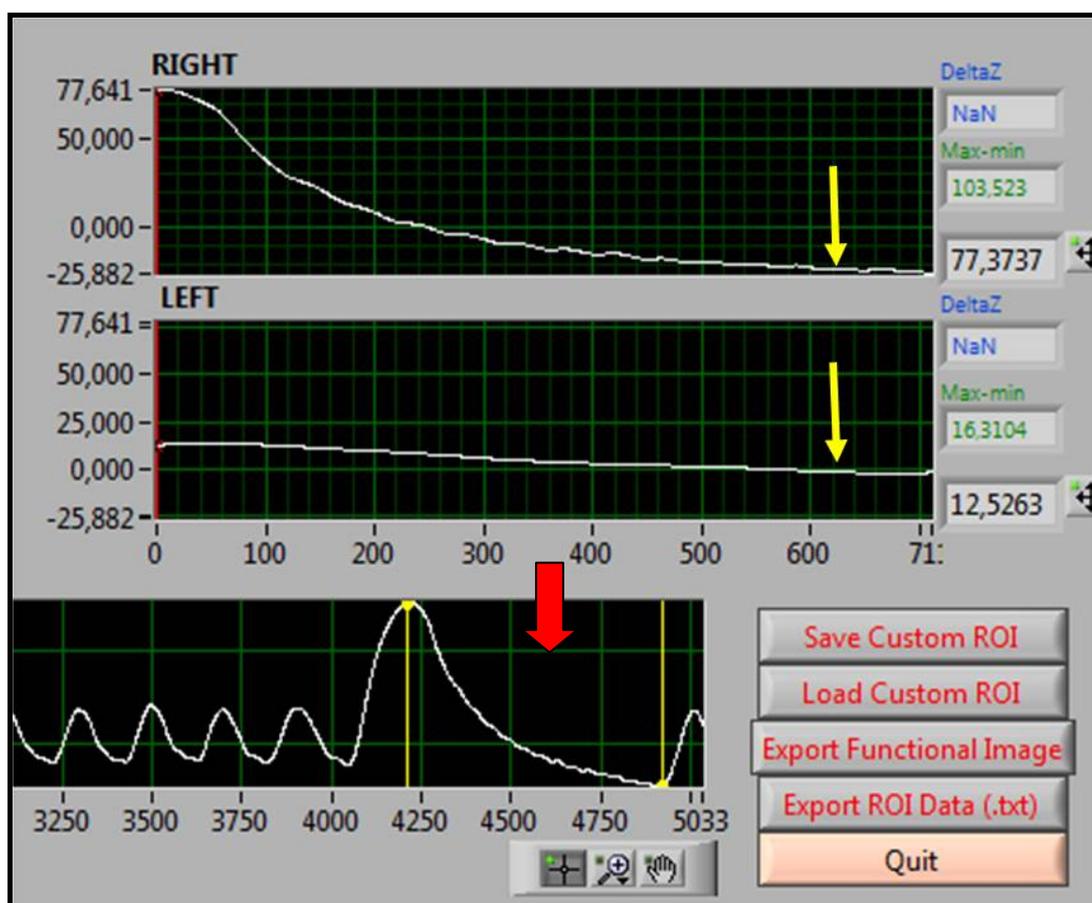
#### 4.2.2 Análise das regiões de interesse - UNI-E

Quando selecionadas diferentes ROIs nos pacientes submetidos a transplante unilateral por enfisema, observou-se que seus respectivos sinais pletismográficos apresentavam variações que confirmavam a impressão visual - enquanto no final da inspiração a ROI selecionada no pulmão transplantado mostrava o final do enchimento deste pulmão, a ROI da região de ventilação paradoxal no pulmão nativo mostrava o final do esvaziamento e vice-versa (Figura 15).



**Figura 15 - Análise de regiões de interesse em transplante unilateral direito por enfisema.** Tela extraída do programa da TIE durante ventilação espontânea em paciente do grupo UNI-E. São selecionadas 2 ROIs (pequenos quadrados em amarelo e vermelho - pulmões transplantado e nativo respectivamente). À direita, o sinal pletismográfico de cada uma das ROIs, mostra que o fim da expiração no pulmão transplantado coincide com o fim da insuflação do pulmão nativo.

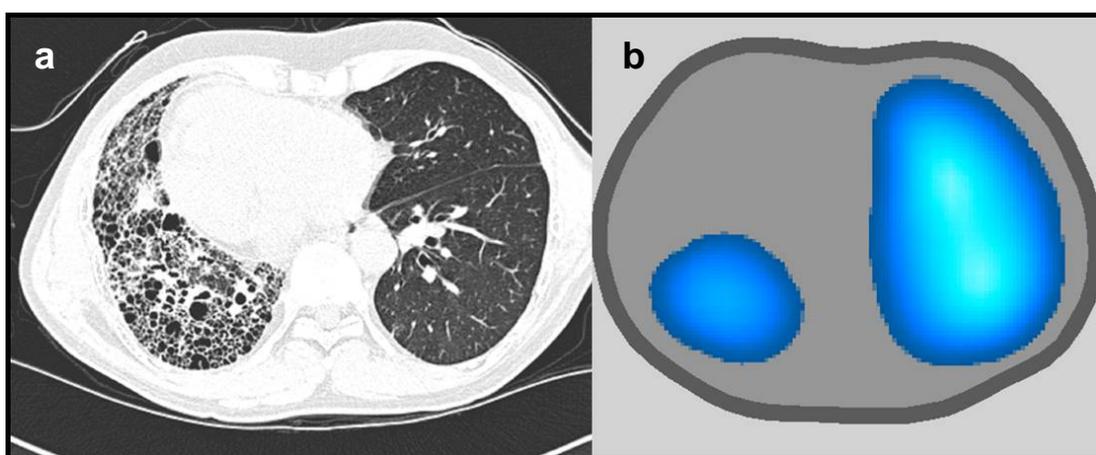
Durante a manobra de capacidade vital, foi possível analisar a curva expiratória de cada pulmão isoladamente, desta vez selecionando como região de interesse cada pulmão inteiro. Nos transplantes unilaterais por enfisema, a curva e o tempo expiratório de cada pulmão foram diferentes, mostrando que no fim da expiração, o pulmão enfisematoso ainda não havia esvaziado completamente, representando constantes de tempo diferentes (Figura 16).



**Figura 16 - Manobra de capacidade vital no grupo unilateral por enfisema.** Imagem extraída da tela do programa da TIE. A seta vermelha mostra o sinal pletoimográfico global da impedância durante a manobra de capacidade vital. As setas amarelas mostram as curvas expiratórias (variação da impedância) para os pulmões direito e esquerdo. Note-se que as curvas de esvaziamento dos pulmões têm inclinações diferentes e no pulmão esquerdo (nativo) não há esvaziamento total.

### 4.3 Grupo unilateral por fibrose pulmonar

A análise dinâmica da ventilação dos pacientes do grupo UNI-F mostrou que a ventilação do pulmão transplantado era homogênea como nos pulmões dos pacientes do grupo BLT e nos pulmões transplantados do grupo UNI-E, porém a ventilação do pulmão nativo, fibrótico, apresentava variação da impedância muito reduzida (Figura 17).



**Figura 17 – Tomografia de alta resolução do tórax e tomografia de impedância elétrica – UNI-F. a – TCAR de paciente de 60 anos, submetido a transplante unilateral esquerdo por fibrose pulmonar idiopática. b – mapa da ventilação (média da variação da impedância) do mesmo paciente.**

#### 4.3.1 Porcentagem de ventilação do melhor pulmão - UNI-F

A média da porcentagem de ventilação relacionada ao melhor pulmão, analisando-se todas as posições foi de  $0,83 \pm 0,13$  durante a ventilação espontânea e  $0,77 \pm 0,11$  para capacidade vital ( $p = 0,005$ ). Ou seja, para o grupo UNI-F, o pulmão transplantado foi responsável por 83% da ventilação

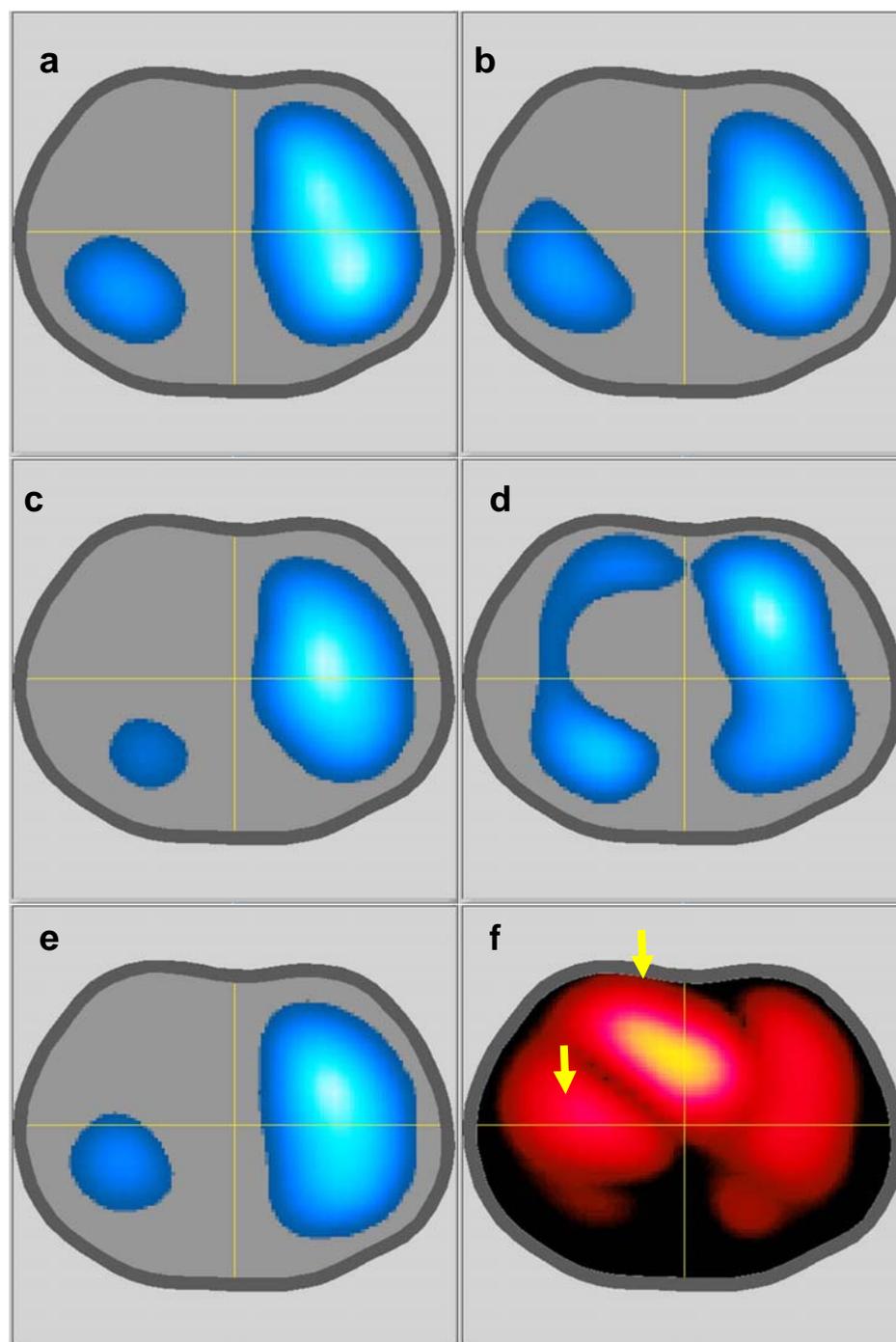
total na ventilação espontânea e 77% na capacidade vital. Esta diferença foi significativa, o que significa que na manobra de capacidade vital aumenta a contribuição do pulmão nativo na ventilação, mesmo fenômeno observado nos unilaterais por enfisema.

Na análise das diferentes posições, pode-se observar que houve um aumento na ventilação das regiões gravidade dependentes, nas aquisições obtidas em ventilação espontânea (Figura 18). As médias da porcentagem de ventilação referentes ao melhor pulmão em ventilação espontânea foram: sentado = 0,85; supino = 0,81; sobre o melhor = 0,91; sobre o pior = 0,82 e prona = 0,82. Na manobra de capacidade vital as porcentagens foram: sentado = 0,81; supino = 0,75; sobre o melhor = 0,81; sobre o pior = 0,72 e prona = 0,75.

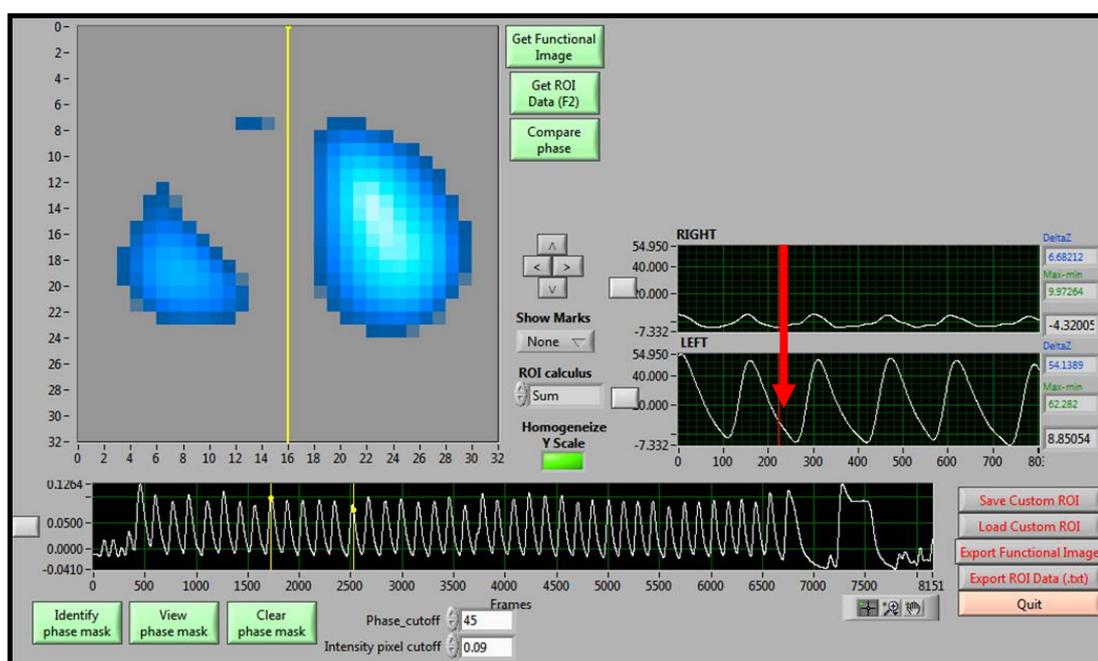
#### 4.3.2 Análise das regiões de interesse - UNI-F

Quando selecionadas diferentes ROIs nos pacientes submetidos a transplante unilateral por fibrose, observou-se que seus respectivos sinais pletismográficos apresentavam tempo expiratório mais curto do que o pulmão transplantado (Figura 19).

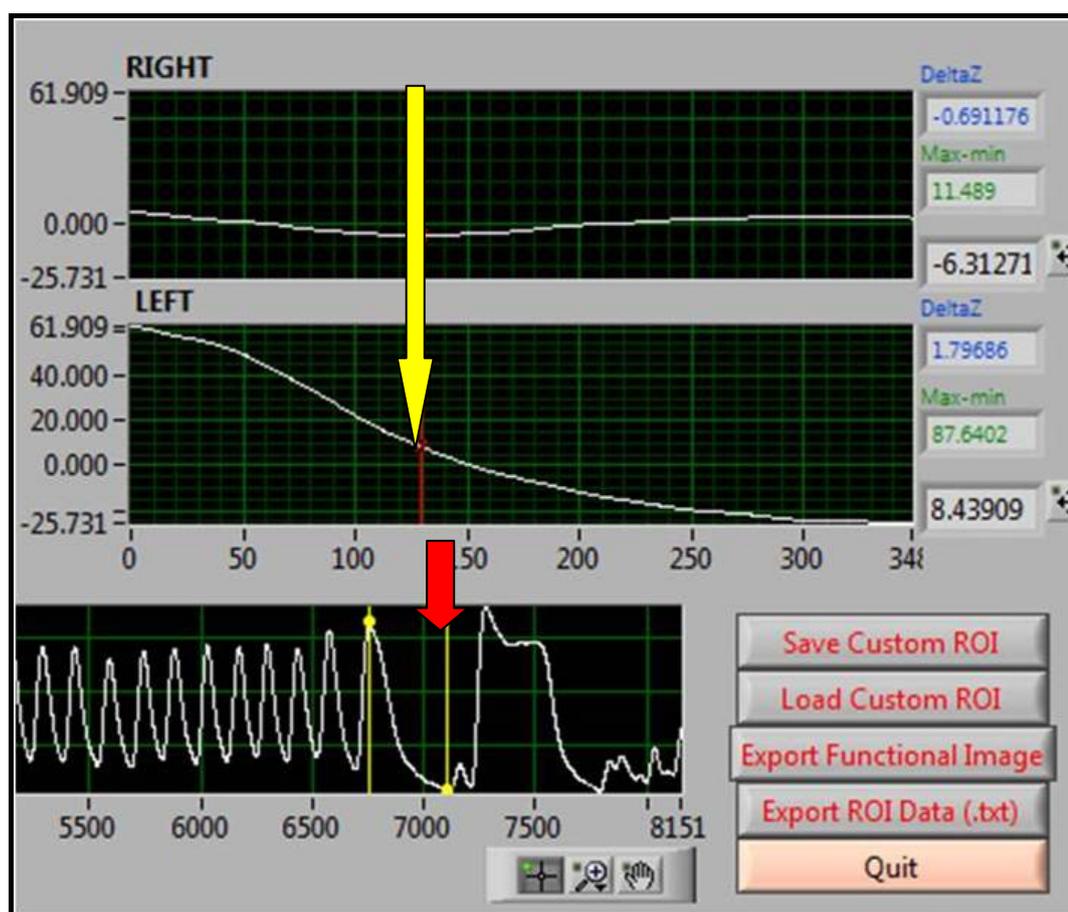
Durante a manobra de capacidade vital, selecionando como regiões de interesse cada pulmão inteiro, foi observado que o pulmão nativo esvazia mais rápido que o transplantado e recebe parte do ar expirado do pulmão transplantado, havendo um leve aumento da impedância no final da expiração do paciente (Figura 20).



**Figura 18 - Comparação da ventilação nas diversas posições e imagem da perfusão - UNI-F - transplante do pulmão esquerdo. a = sentado, b = supino, c = sobre o melhor (decúbito lateral esquerdo), d = sobre o pior (decúbito lateral direito), e = prona e f = mapa da perfusão/pulsatilidade em posição supina. Aquisições obtidas em ventilação espontânea. As setas amarelas representam câmaras cardíacas.**



**Figura 19 - Análise de regiões de interesse em transplante unilateral direito por fibrose pulmonar.** Tela extraída do programa da TIE durante ventilação espontânea em paciente do grupo UNI-F, submetido a transplante do pulmão esquerdo. São selecionadas duas ROIs (pulmão direito e esquerdo). À direita, o sinal pletimográfico de cada uma das ROIs, mostrando que o fim da expiração no pulmão nativo (direito) ocorreu antes do esvaziamento do pulmão transplantado (esquerdo) - seta vermelha.



**Figura 20 - Manobra de capacidade vital em paciente submetido a transplante unilateral esquerdo por fibrose.** Imagem extraída da tela do programa da TIE. A seta vermelha mostra o sinal pletismográfico global da impedância durante a manobra de capacidade vital. A seta amarela passa pelo vale da curva do pulmão nativo que representa o fim do esvaziamento e ocorre antes do esvaziamento total do pulmão transplantado. A amplitude da variação da impedância no pulmão fibrótico é muito menor que a do pulmão transplantado. Houve um leve incremento da impedância do pulmão nativo durante a expiração do paciente, o que pode significar que parte do ar expirado pelo pulmão transplantado passa para o pulmão nativo durante o movimento expiratório do paciente.

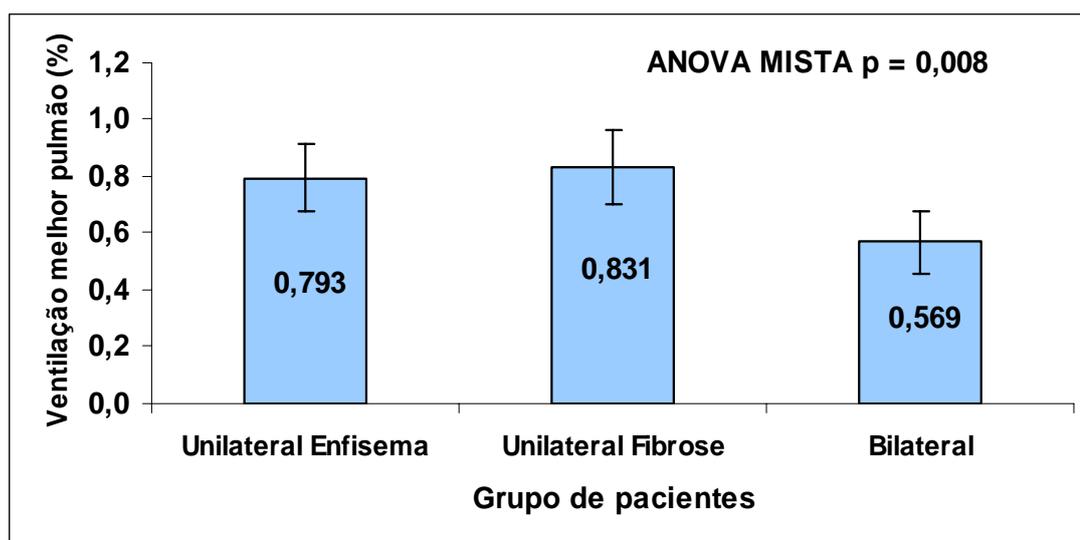
#### 4.4 Comparação entre grupos

##### 4.4.1 Contribuição de cada pulmão para ventilação

Na ventilação espontânea, a contribuição do melhor pulmão na

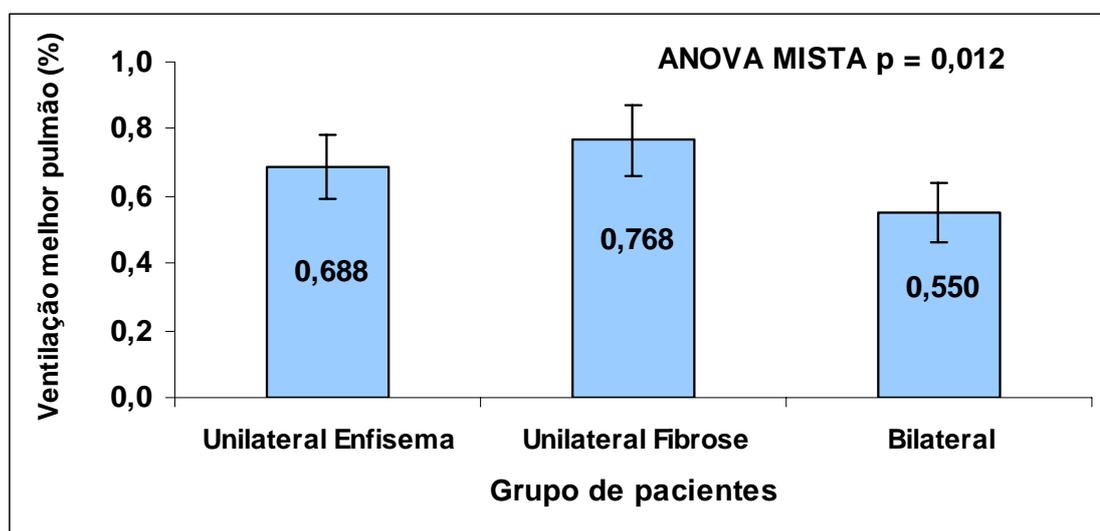
ventilação dos pacientes submetidos a transplante pulmonar variou de acordo com o grupo ( $p = 0,008$ ). A análise *post hoc* mostrou que os UNI-E eram iguais aos UNI-F ( $p = 1,00$ ) e que os bilaterais eram diferentes dos UNI-E ( $p = 0,03$ ) e dos UNI-F ( $p = 0,016$ ), conforme demonstrado na Gráfico 1.

**Gráfico 1 - Contribuição do melhor pulmão na ventilação espontânea.** O gráfico mostra a média da porcentagem de ventilação referente ao melhor pulmão para cada grupo. Houve diferença entre os grupos. A análise *post hoc* (Bonferroni) mostrou que: Unilateral Enfisema x Unilateral Fibrose -  $p = 1,000$ ; Unilateral Enfisema x Bilateral -  $p = 0,03$ ; Unilateral Fibrose x Bilateral -  $p = 0,016$ .



Em relação à mesma comparação, analisando agora os diferentes grupos na manobra de capacidade vital, observou-se diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,012$ ), porém esta diferença foi causada pela diferença entre o grupo BLT e UNI-F ( $p = 0,013$ ), uma vez que não houve mais diferença entre os grupos UNI-E e BLT ( $p = 0,124$ ), conforme demonstrado na Gráfico 2.

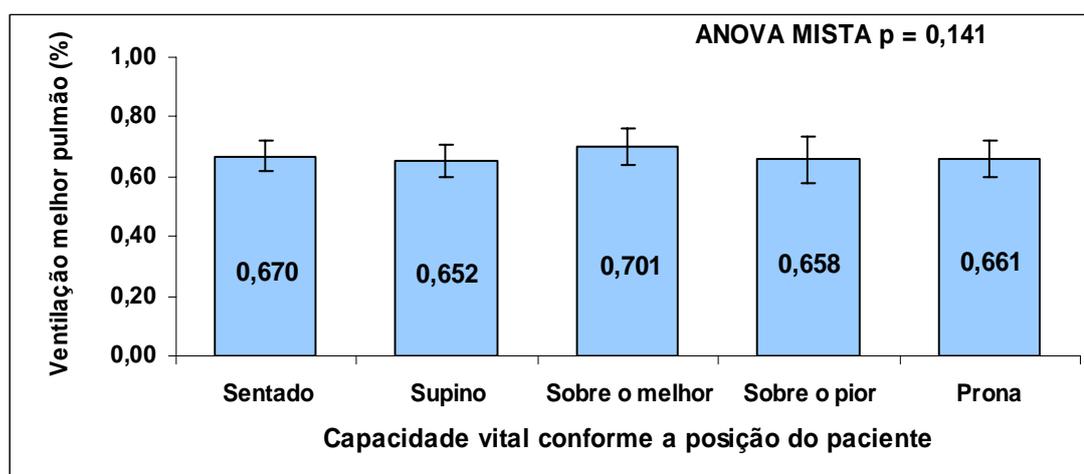
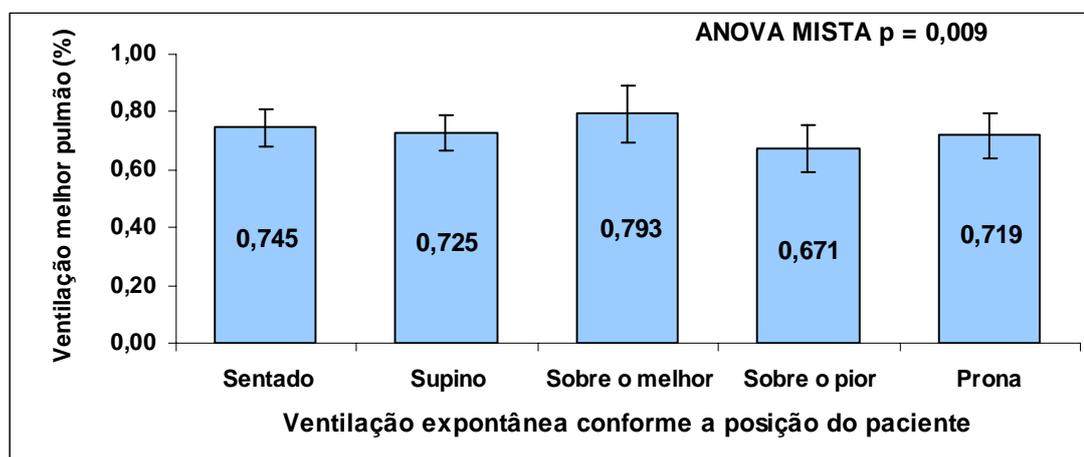
**Gráfico 2 - Contribuição do melhor pulmão na manobra de capacidade vital.** Média da porcentagem de ventilação referente ao melhor pulmão em cada grupo de pacientes. Houve diferença entre os grupos. A análise *post hoc* (Bonferroni) mostrou que: Unilateral Enfisema x Unilateral Fibrose -  $p = 0,760$ ; Unilateral Enfisema x Bilateral -  $p = 0,124$ ; Unilateral Fibrose x Bilateral -  $p = 0,013$ .



Quando comparada a porcentagem de ventilação relacionada ao melhor pulmão na ventilação espontânea e na capacidade vital, obteve-se diferença significativa,  $p = 0,001$ , mostrando que na capacidade vital, por haver uma manobra inspiratória forçada, que precede a expiração, há um aumento na contribuição do pulmão nativo.

Também houve variação da ventilação de acordo com as posições. Avaliando-se apenas as médias gerais dos três grupos em cada posição, observou-se diferença significativa durante a ventilação espontânea ( $p = 0,009$ ), porém não se chegou ao mesmo achado na manobra de capacidade vital ( $p = 0,141$ ), conforme ilustrado no Gráfico 3.

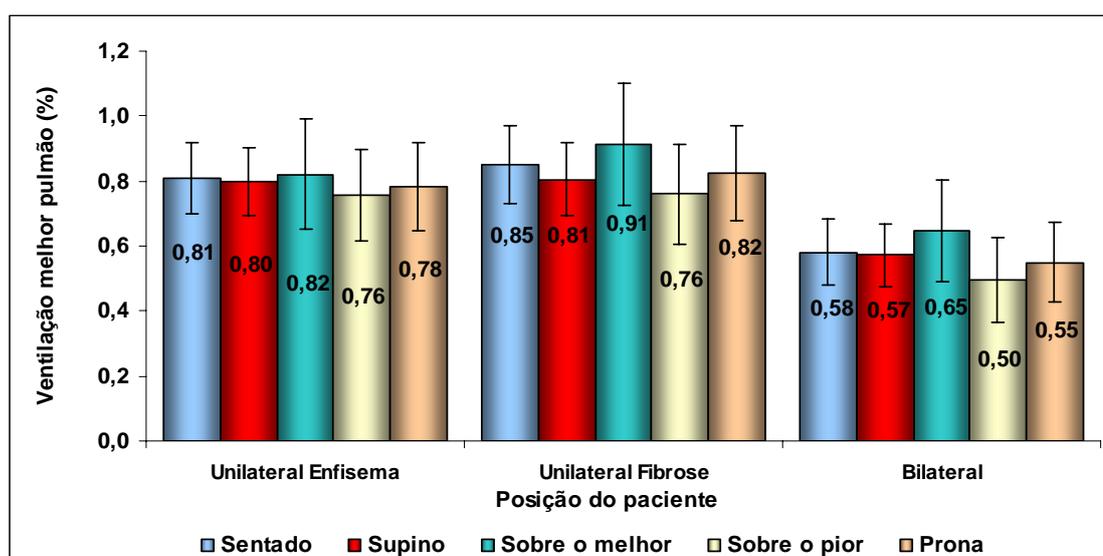
**Gráfico 3 - Média da porcentagem de ventilação do melhor pulmão nas diferentes posições em ventilação espontânea e capacidade vital.** Na ventilação espontânea houve diferença entre as posições, e a maior assimetria na ventilação ocorreu com o melhor pulmão em região dependente e a menor assimetria na ventilação com o pior pulmão na região dependente. Na capacidade vital esta diferença não ocorreu.



Quando os grupos foram individualmente separados em posições, foi constatada a tendência de haver maior contribuição do pulmão transplantado (unilaterais) / melhor pulmão (bilaterais) na ventilação quando estava em região dependente, e menor contribuição quando o pulmão nativo / pior estava em região dependente. Não houve, porém, diferença significativa para as posições quando avaliados os grupos individualmente, tanto em

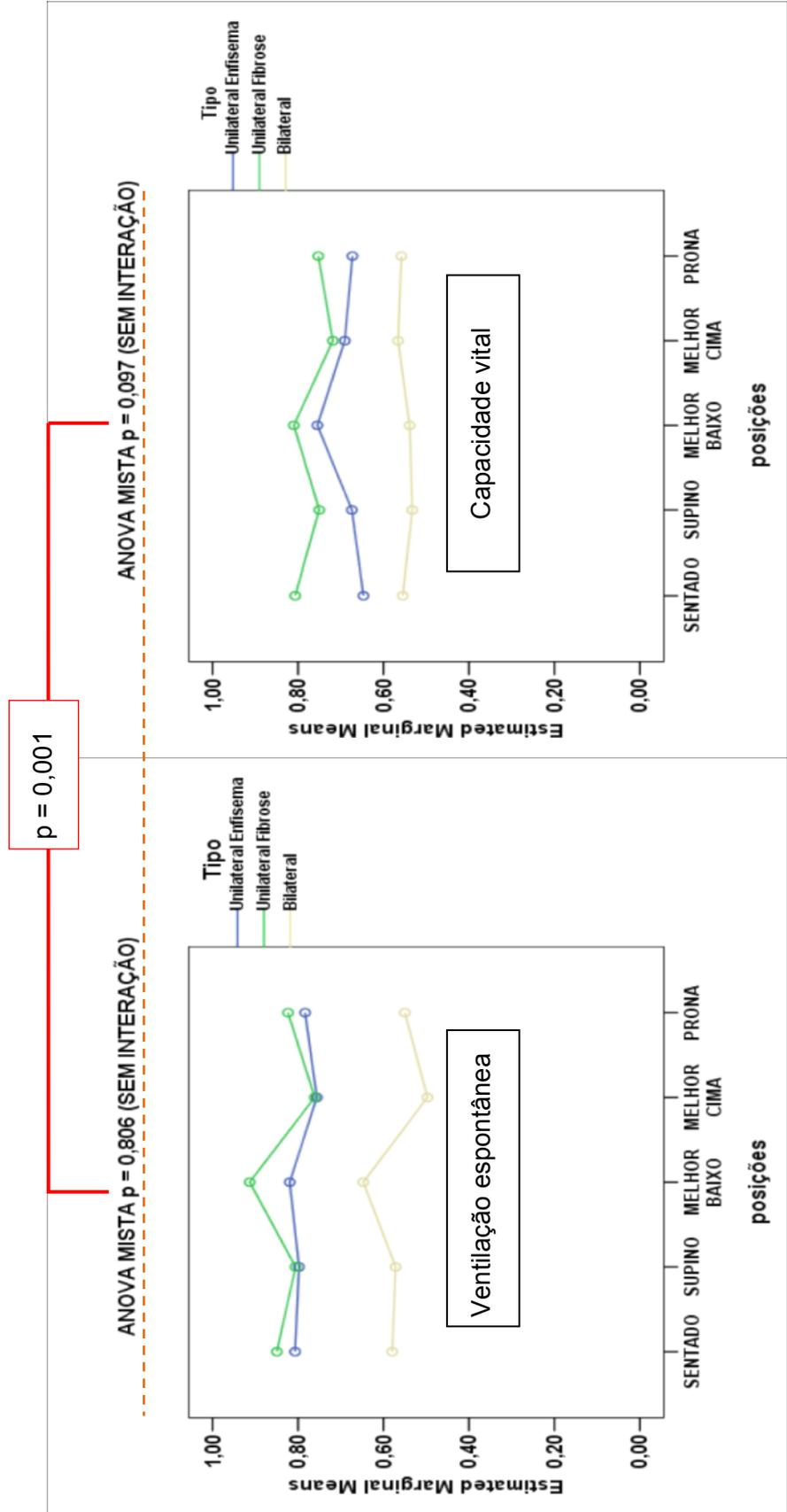
ventilação espontânea, quanto em capacidade vital (Gráfico 4).

**Gráfico 4 - Variação da porcentagem de ventilação relacionada ao melhor pulmão em cada posição, para os grupos individualmente.** Apesar de, visualmente, haver maior desproporção na ventilação quando o melhor pulmão ficou em posição dependente, não houve diferença significativa para nenhum grupo individualmente.



Quando foi analisada a variação da ventilação, em cada posição, e os valores encontrados na ventilação espontânea e na capacidade vital foram comparados, observou-se que houve diferença significativa ( $p = 0,001$ ), mostrando que há desproporção maior entre a ventilação de um lado e outro durante a ventilação espontânea. Em outras palavras, nos transplantes unilaterais, em ventilação espontânea, esta se refere, basicamente, ao pulmão transplantado. Na capacidade vital, há maior contribuição do pulmão nativo, diminuindo a desproporção entre os dois pulmões (Gráfico 5).

**Gráfico 5 - Comparação entre a proporção de ventilação entre os pulmões em ventilação espontânea e na manobra de capacidade vital.**  
 Gráfico da esquerda mostra a variação da proporção de ventilação nos três grupos e nas cinco posições durante ventilação espontânea e gráfico da direita na manobra de capacidade vital. Considerando todos os grupos e todas as posições, há maior desproporção da ventilação entre um pulmão e outro na ventilação espontânea



#### 4.4.2 Ângulo de fase

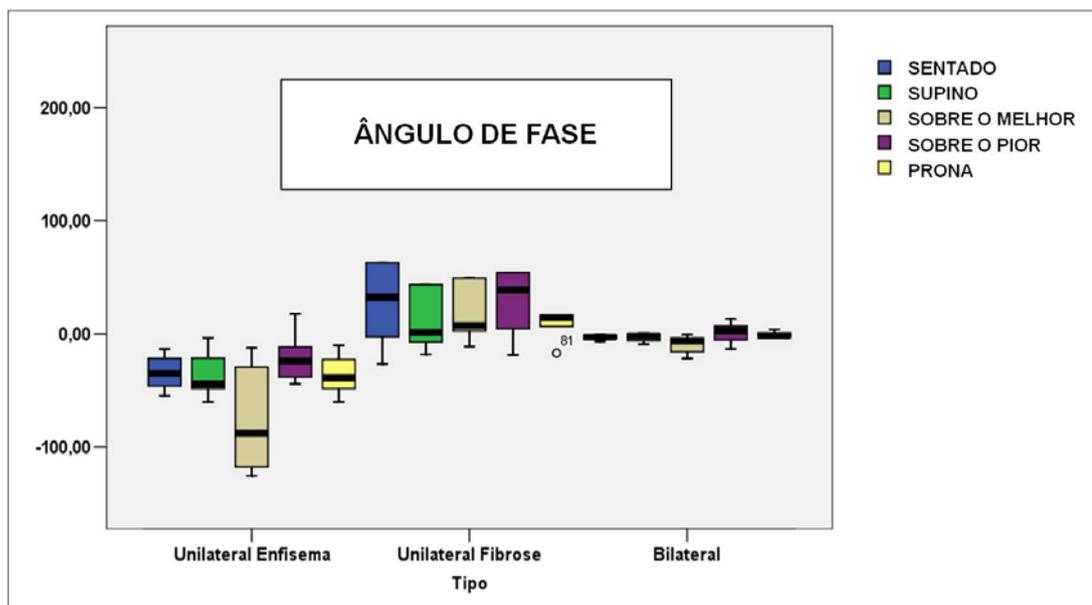
A medida do ângulo de fase nos transplantados bilaterais foi sempre próxima a zero, mostrando que os pulmões direito e esquerdo ventilavam em sincronia. A mediana do ângulo de fase para o grupo bilateral foi de  $-2,00^\circ$  e o intervalo interquartil 25-75% (IQ<sub>25-75%</sub>) de  $-4,65$  a  $-0,55$ . Na comparação entre as posições detectou-se diferença significativa ( $p = 0,04$ ), e a análise *post hoc* mostrou diferença do  $\Phi$  quando comparadas as posições "sobre o melhor" com a posição "sobre o pior" ( $p = 0,02$ ). O ângulo de fase foi mais distante do zero nos decúbitos laterais, isto é mais negativo no decúbito lateral sobre o melhor pulmão ( $\Phi = -6,30^\circ$  IQ<sub>25-75%</sub> de  $-15,65$  a  $-3,60$ ) e mais positivo no decúbito lateral sobre o pior pulmão ( $\Phi = 2,80^\circ$  IQ<sub>25-75%</sub> de  $-5,35$  a  $7,00$ ).

Para os transplantes unilaterais por enfisema pulmonar, o ângulo de fase foi negativo (o pulmão nativo ventilava atrasado em relação ao transplantado, ou seja, com maior tempo expiratório que o transplantado) e houve uma grande variabilidade entre as posições. A mediana do ângulo de fase para o grupo UNI-E foi de  $-38,60^\circ$  com IQ<sub>25-75%</sub> de  $-65,93$  a  $-29,58$ . Na comparação entre as diversas posições, também houve diferença ( $p = 0,01$ ), e a análise *post hoc* permitiu identificar que a posição **sobre o melhor pulmão** foi diferente da posição **sentada** ( $p = 0,01$ ) e da posição **sobre o pior pulmão** ( $p = 0,003$ ). A posição com o ângulo de fase mais negativo foi a posição **sobre o melhor pulmão**:  $\Phi = -87,95^\circ$  (IQ<sub>25-75%</sub> de  $-117,60$  a -

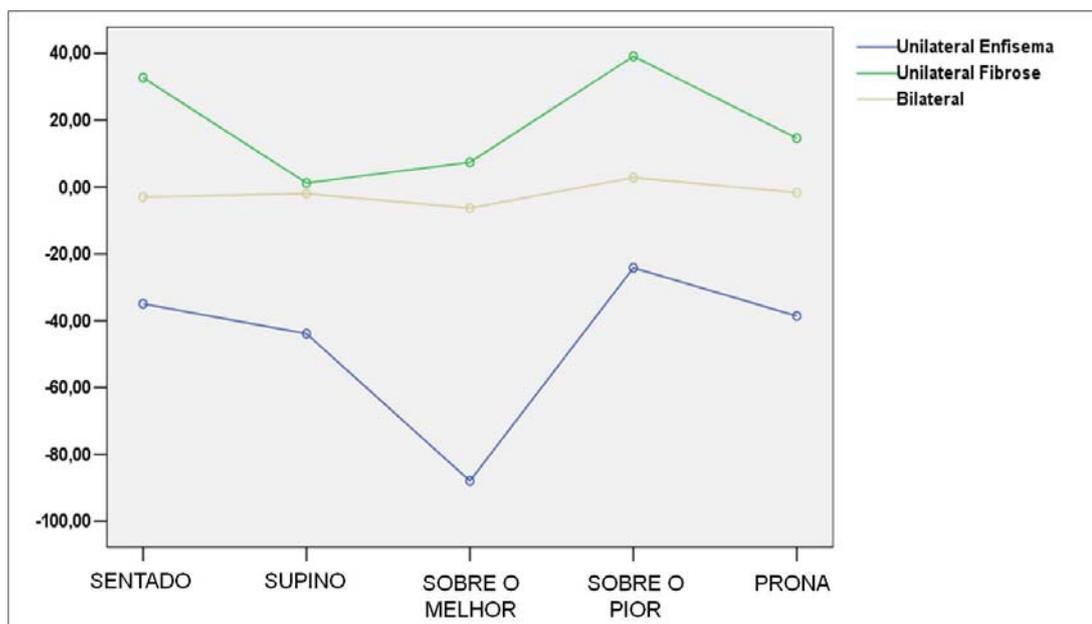
29,50) e o menos negativo foi a posição **sobre o pior pulmão**:  $\Phi = -24,20^\circ$  (IQ<sub>25-75%</sub> de -38,20 a -11,40). Estes valores mostram que com o pulmão transplantado na posição dependente, houve maior assincronia entre os pulmões e, com o pulmão nativo na posição dependente, menor assincronia, ou seja, a diferença nos tempos de esvaziamento dos dois pulmões diminuiu (Gráfico 6).

Nos transplantes unilaterais por fibrose pulmonar, o ângulo de fase foi positivo, com sua mediana de  $14,60^\circ$  (IQ<sub>25-75%</sub> de 4,30 a 35,90). A variação do ângulo de fase nas posições não foi significativa ( $p = 0,72$  – Gráfico 6). Apesar disso, quando analisados os Gráficos 6 e 7, pode-se notar que o ângulo de fase com maior mediana foi na posição **sobre o pior**. Quando o  $\Phi$  foi positivo, significou que os pulmões fibróticos (nativos) tinham o tempo de enchimento e esvaziamento menor que os pulmões transplantados. Este fenômeno foi o oposto do observado no grupo UNI-E.

**Gráfico 6 - Gráfico de barras da variação do ângulo de fase em cada posição.** Este gráfico mostra a variação de  $\phi$  (eixo y) em cada grupo individualmente. As barras representam as medianas e seus interquartis. Enquanto ocorreu muita variação nos grupos unilateral, e bilateral, o ângulo de fase permaneceu próximo a zero em todas as posições, havendo pouca variação entre pacientes de cada grupo.



**Gráfico 7 - Gráfico de linhas da variação do ângulo de fase nas diferentes posições.** Este gráfico mostra a variação das medianas do ângulo de fase em cada grupo e em cada posição. Enquanto  $\phi$  era próximo a zero em todas as posições, foi francamente negativo no grupo unilateral - enfisema, principalmente em decúbito lateral sobre o pulmão transplantado. Nos unilaterais por fibrose o ângulo de fase foi positivo, principalmente nas posições sentado e em decúbito lateral sobre o pulmão nativo. O eixo y representa o valor do ângulo de fase.



## 5 DISCUSSÃO

## 5 DISCUSSÃO

Diferentes grupos de pacientes apresentam diferentes características fisiológicas em transplante pulmonar. Enquanto para transplantes bilaterais espera-se que o paciente adquira função pulmonar próxima ao normal <sup>(58)</sup> durante uma evolução pós-operatória satisfatória, em transplantes unilaterais há influência do pulmão nativo na ventilação global do paciente. O presente estudo mostrou que os grupos foram diferentes em todos os aspectos funcionais analisados, tanto na prova de função pulmonar, quanto no teste de caminhada de seis minutos. Como já demonstrado em outros trabalhos, a CVF e o VEF<sub>1</sub> são maiores nos transplantes bilaterais quando comparados aos transplantes bilaterais <sup>(59)</sup>. A capacidade vital não apresentou diferença entre os dois grupos unilaterais, porém, quando analisados os volumes pulmonares, fica claro que a redução dos valores da CVF nos transplantes unilaterais acontece por razões diferentes. Enquanto para os unilaterais por enfisema a redução ocorreu por aumento importante do volume residual no pulmão nativo, nos unilaterais por fibrose esta redução era relacionada com a redução do volume do pulmão nativo (Tabela 1). Neste estudo, foi possível observar, ainda, que a distância percorrida no TC6M foi maior nos bilaterais do que nos unilaterais por fibrose e a variação da saturação e o tempo de recuperação da saturação foram maiores nos grupos unilaterais do que nos bilaterais. Isto significa que existe um desbalanço maior entre ventilação e perfusão nos transplantes unilaterais, independente do tipo de doença de base. Até então não havia descrição na literatura da diferença entre os três

grupos em relação ao TC6M. O TC6M, no entanto, já foi utilizado como marcador de mortalidade em SBO. Pacientes que andaram menos de 330 metros tiveram uma mediana de sobrevida de 263 dias <sup>(63)</sup>.

Grupos diferentes de pacientes submetidos a transplante de pulmão são fisiologicamente diferentes, destarte a utilização dos mesmos parâmetros para definir situações patológicas pode não ser adequada. A complicação principal em transplante pulmonar, a partir de um ano do pós-operatório, é a bronquiolite obliterativa, substrato anatomopatológico da disfunção crônica do enxerto, e sua representação funcional, a síndrome da bronquiolite obliterante, tem seu diagnóstico basicamente estabelecido em medidas de função pulmonar <sup>(22)</sup>. O diagnóstico é feito a partir de uma redução de 20% do melhor valor obtido do VEF<sub>1</sub> do paciente, desde que descartadas outras causas de redução tais como: rejeição aguda; infecção; complicações na anastomose brônquica; e, hiperinsuflação do pulmão nativo em transplante unilateral por doenças obstrutivas. Como a tomografia computadorizada não é um método para análise funcional, e a prova de função pulmonar permite avaliar o sistema respiratório como um todo, torna-se adequado o estudo de métodos novos para análise regional e funcional dos pulmões em transplante pulmonar, pois, quanto à função em condições clínicas estáveis, os transplantes unilaterais são diferentes dos bilaterais. Portanto, diagnosticar SBO a partir de um valor global de redução de VEF<sub>1</sub> pode não ser tão específico nos casos de transplante unilateral, pois nestes pacientes a função pulmonar sofre influencia do pulmão nativo e o objetivo no seguimento destes pacientes é a análise da saúde do enxerto. Neste

estudo, foi utilizada a tomografia de impedância elétrica, método já validado para análise regional da ventilação pulmonar<sup>(42)</sup> para estudar as características dinâmicas da ventilação de cada pulmão, de três grupos distintos de pacientes transplantados: unilaterais por enfisema; unilaterais por fibrose; e, bilaterais.

Na análise dinâmica da ventilação, foram observados três padrões distintos de ventilação nos três grupos estudados. Nos transplantes bilaterais, a ventilação dos dois pulmões foi homogênea, com a distribuição da ventilação próxima a 50% para cada pulmão. Houve variação da distribuição da ventilação de acordo com a posição estudada durante a ventilação espontânea (Figura 9), e as regiões gravidade dependentes apresentaram ventilação maior. Em outras palavras, ventilava melhor o pulmão que ficava por baixo. Além da variação na proporção de ventilação, quando foi analisado o ângulo de fase observou-se, para o grupo bilateral, valores próximos a zero e pouca variabilidade de acordo com as posições. Isto significa que existe pouca diferença, mesmo que significativa, no tempo de esvaziamento dos dois pulmões, mesmo mudando o paciente para decúbitos laterais. Este achado se assemelha muito aos resultados obtidos por Riedel et al.<sup>(57)</sup>, em 2005, em indivíduos normais.

Os dois grupos de transplante unilateral apresentaram diferenças em sua dinâmica ventilatória e na sincronia entre os dois pulmões. Nos unilaterais por enfisema, observou-se que havia grande discrepância entre a ventilação dos dois pulmões. Na ventilação espontânea, o pulmão transplantado era responsável por cerca de 79% da ventilação global dos

pacientes. Foi relevante a constatação que durante a manobra de capacidade vital, precedida de inspiração forçada até atingir a CPT, houve redução da porcentagem da ventilação relacionada ao pulmão transplantado para cerca de 69% ( $p = 0,005$ ). Este fato sugere que, na manobra de capacidade vital, existe contribuição maior do pulmão nativo na ventilação total. Considerando que no seguimento destes pacientes espirometrias, que usam uma manobra forçada, é possível que exista uma interferência importante do pulmão nativo na análise, o objetivo é a avaliação do pulmão transplantado. Nas diferentes posições, houve também incremento da ventilação nas regiões dependentes, significando que se desejar-se priorizar a ventilação do pulmão transplantado em pacientes submetidos a transplante unilateral por enfisema, deve-se colocar o paciente em ventilação espontânea e em decúbito lateral sobre o pulmão transplantado.

No grupo UNI-E foi observado também que áreas do pulmão nativo ventilavam de forma assincrônica em relação ao pulmão transplantado e, em alguns casos, em relação a outras áreas do próprio pulmão nativo. Na análise dinâmica da ventilação espontânea foi verificado que durante o movimento expiratório, algumas áreas do pulmão nativo aumentavam seu valor de impedância, significando que havia ou aprisionamento aéreo ou desvio do fluxo expiratório do ar expirado para algumas áreas do lado enfisematoso (Figuras 12 e 13). Ao escolher regiões de interesse nestas áreas de comportamento anômalo, constatou-se em seu sinal pletismográfico que o fim da expiração do pulmão transplantado coincidia com o fim da insuflação da área do pulmão nativo, selecionada por seu

comportamento anormal (Figura 15). Para quantificar a assincronia de um pulmão em relação ao outro e a variação deste fenômeno nas diversas posições, foi usada a medida do ângulo de fase. Para o grupo UNI-E o ângulo de fase foi sempre negativo, significando que o pulmão enfisematoso está atrasado em relação ao pulmão transplantado, ou seja, possui tempo expiratório maior e constante de tempo diferente. O ângulo de fase já foi utilizado na avaliação de pacientes submetidos a transplantes pulmonares unilaterais por enfisema, mas não com tomografia de impedância elétrica<sup>(60)</sup>. Neste estudo, De Groote et al. (2004)<sup>(60)</sup> utilizaram o ângulo de fase para calcular a assimetria da ventilação e desvio do mediastino a partir da movimentação torácica, com a utilização da tomografia computadorizada do tórax e pletismografia optoeletrônica, que é uma forma de avaliar os volumes pulmonares por meio de sensores na parede torácica, na inspiração e expiração, e não no movimento respiratório. Neste estudo os autores mostraram que há redução do volume do hemitórax relacionado ao pulmão transplantado na expiração e o hemitórax relacionado ao pulmão nativo mantém o seu volume. Além disso, houve movimentação do mediastino para o lado enfisematoso na inspiração e para o lado transplantado na expiração.

No presente estudo, o ângulo de fase, calculado pelo próprio programa do tomógrafo de impedância elétrica, mostrou-se que existe relação com a sincronia da ventilação entre os dois pulmões. Para os UNI-E, além de ser negativo, o ângulo de fase também variou conforme a posição, e a posição em que ele foi mais negativo foi no decúbito sobre o pulmão transplantado, ou seja, nesta posição, houve aumento ainda maior do tempo

expiratório do pulmão nativo em relação ao pulmão transplantado.

Os transplantes unilaterais por fibrose também apresentaram heterogeneidade significativa em sua ventilação. Na ventilação espontânea, o pulmão transplantado foi responsável por 83% da ventilação e durante a capacidade vital 77% ( $p = 0,005$ ). Mais uma vez observou-se que na manobra de capacidade vital, há aumento da interferência do pulmão nativo. Na variação das posições também ocorreu aumento da ventilação nas regiões gravidade dependentes. Da mesma forma que foi visto nos casos unilaterais por enfisema, nos fibróticos, a maior contribuição possível do pulmão transplantado na ventilação global do paciente foi em decúbito lateral sobre o pulmão transplantado e em ventilação espontânea. Mais uma vez observou-se que na manobra de capacidade vital, que é utilizada na obtenção dos valores da espirometria, há aumento da contribuição do pulmão nativo (Gráfico 5). Se o intuito principal no seguimento dos pacientes submetidos a transplante pulmonar, em médio e longo prazo, é detectar disfunção no enxerto e seu diagnóstico é principalmente por prova de função pulmonar, seria interessante que os critérios funcionais para diagnóstico da síndrome da bronquiolite obliterante levassem em consideração o tipo de transplante, o que não é feito atualmente.

No grupo unilateral por fibrose pulmonar o ângulo de fase foi positivo. Isso significa que o pulmão nativo esvazia mais rápido que o pulmão transplantado. Isso é explicável pelo fato da complacência pulmonar no lado nativo ser menor e a força de retração elástica ser maior que a do pulmão transplantado. Constatou-se também que o ângulo de fase com maior valor

positivo, neste grupo, foi no decúbito lateral sobre o pulmão fibrótico. A hipótese para este achado é que nos decúbitos laterais, o diafragma no lado dependente da gravidade adquire uma curvatura que gera uma pressão negativa neste lado da caixa torácica, mais intensa que no outro lado. Nos pulmões fibróticos, essa pressão negativa gerada pelo diafragma suscita ventilação maior no lado dependente e intensidade maior na força de recolhimento elástico, diminuindo o tempo expiratório do lado nativo, com aumento do ângulo de fase. Nos pulmões enfisematosos, por causa da hiperinsuflação do pulmão nativo existe comprometimento da movimentação do diafragma. Assim, a pressão negativa gerada na inspiração não é tão intensa e, possivelmente, o peso do mediastino e do pulmão transplantado contribui de alguma forma para aumentar o fluxo expiratório e diminuir o tempo de esvaziamento, aumentando o ângulo de fase (deixando-o menos negativo).

A imagem gerada pela TIE apresenta resolução espacial inferior à de outros métodos como o  $^3\text{He}$ -RNM e os diferentes métodos de medicina nuclear para análise regional da ventilação pulmonar <sup>(31-38)</sup>. Além disso, o que se vê no monitor da TIE representa uma faixa horizontal do pulmão de 6cm a 8cm de espessura. No entanto, o tomógrafo de impedância pode ser levado facilmente até o leito do paciente e pode manter uma monitorização contínua da ventilação (por horas ou dias), sem causar qualquer dano ao paciente. Ela gera uma imagem em tempo real, que representa o ar que entra e sai dos pulmões e, assim, pode-se realizar diversas manobras ventilatórias com o paciente, como pedir para o mesmo manter-se em

apnéia, realizar uma manobra de capacidade vital forçada, avaliar a ventilação durante o exercício e ajustar a ventilação mecânica de acordo com a visualização da melhor distribuição possível da ventilação <sup>(45-49)</sup>. O aparelho também permite avaliar a perfusão pulmonar <sup>(50-52)</sup>. A capacidade de a TIE analisar a perfusão pulmonar não foi mais bem descrita neste estudo, pois até o presente momento, não foi possível quantificar a perfusão pulmonar sem a injeção de salina hipertônica em acesso venoso central. Como os pacientes que participaram deste estudo eram ambulatoriais, este procedimento, com finalidade de pesquisa, não seria viável.

Uma grande limitação deste estudo foi o número reduzido de pacientes. No Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo houve três grandes fases do Grupo de Transplante Pulmonar. Na primeira, de 1990 a 1995, foram realizados nove transplantes e nenhum paciente está vivo. Na segunda fase, de 2000 a 2003, foram realizados 11 transplantes unilaterais e dois pacientes estão vivos. Na terceira, e fase atual, após a reestruturação das equipes cirúrgica e clínica, foram realizados mais de 100 transplantes. Ao considerar a última fase, de acordo com a curva de Kaplan-Meier, a sobrevida de cinco anos é de 60% <sup>(61)</sup>, um pouco superior à estatística mundial <sup>(62)</sup>. Porém, quando se divide a sobrevida pela dos grupos unilateral e bilateral, a sobrevida em 5 anos para as cirurgias unilaterais é de 37% e para as bilaterais 78% <sup>(a)</sup>.

A sobrevida mais baixa em cirurgias unilaterais, associada ao fato

---

<sup>a</sup> Dados não publicados

de que 80% dos transplantes realizados no InCor serem bilaterais, resultou em poucos pacientes submetidos a transplante unilateral disponíveis para o presente estudo.

Mesmo com poucos pacientes, os achados fisiológicos foram significativos e foi possível caracterizar adequadamente o comportamento fisiológico da ventilação nos três grupos de pacientes, com o auxílio da tomografia de impedância elétrica, que permitiu de forma inédita, a análise regional da ventilação, à beira do leito, em pacientes submetidos a transplante pulmonar.

Outro achado, que não era objetivo do presente estudo, mas que inicia o interesse em prosseguir com esta linha de pesquisa, é o fato de que três pacientes submetidos a transplante bilateral foram excluídos por apresentarem padrões de ventilação muito diferentes dos outros pacientes bilaterais incluídos na análise. A avaliação posterior dos mesmos mostrou que nos três havia alguma patologia. Um deles, apesar de estável, preenchia critérios para SBO; outro havia tratado uma estenose de anastomose brônquica com endoprótese e, apesar da melhora clínica e funcional, apresentava grande heterogeneidade entre a ventilação do lado tratado (que tinha pouca ventilação) e do lado sem estenose; e o último paciente, foi diagnosticado com rejeição aguda em biópsia transbrônquica de vigilância, realizada uma semana após ter sido submetido à tomografia de impedância elétrica.

## 6 CONCLUSÃO

## 6 CONCLUSÃO

A tomografia de impedância elétrica é uma ferramenta útil para o estudo de pacientes transplantados de pulmão, pois evidencia diferenças ocultas na dinâmica ventilatória entre os pulmões nativos e os de pulmões transplantados. Como esperado, os pacientes de transplante de pulmão unilateral exibiram uma ventilação regionalmente muito mais heterogênea. O decúbito lateral e a ventilação espontânea amplificam tais diferenças. Além disso, os transplantes unilaterais apresentam assincronia entre a ventilação dos dois pulmões, medida pelo ângulo de fase. Apesar do movimento respiratório do paciente ser único, pulmão transplantado e pulmão nativo apresentam tempos de esvaziamento diferentes.

A partir do conhecimento do padrão normal de ventilação por meio da tomografia de impedância elétrica será possível avaliar de modo sequencial os pacientes transplantados e utilizar este método no diagnóstico de situações patológicas como a bronquiolite obliterante.

## REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Christie J, Edwards L, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel A, et al.  
The Registry of the International Society for Heart and Lung  
Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung  
Transplantation Report-2009. J Heart Lung Transplant. 2009  
Oct;28(10):1031-49.
2. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung  
Transplant Group. N Engl J Med. 1986 May 1;314(18):1140-5.
3. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, et al.  
Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung  
Transplantation: introduction to the 2009 Annual Reports. J Heart Lung  
Transplant. 2009 Oct;28(10):989-92.
4. Campos S, Caramori M, Teixeira R, Afonso J, Jr., Carraro R, Strabelli T,  
et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation.  
Transplant Proc. 2008 Apr;40(3):822-4.

---

<sup>1</sup> De acordo com:

Adaptado de *International Committee of medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus...*

5. Bugano DD, Campos SV, Afonso JE, Jr., Caramori ML, Teixeira RH, Carraro RM, et al. Impact of cytomegalovirus infection in lung transplant patients under universal prophylaxis: single-center experience in Brazil. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):525-30.
6. 2008 OPTN / SRTR Annual Report: Transplant Data 1998-2007. The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients 2008. 2008.
7. Ward S, Muller NL. Pulmonary complications following lung transplantation. *Clin Radiol.* 2000 May;55(5):332-9.
8. McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Nov;27(11):1203-9.
9. Glanville AR. Bronchoscopic monitoring after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010 Apr;31(2):208-21.
10. Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Malouf MA. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 1;177(9):1033-40.
11. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Yun KL, Nitschke M, Berry GJ, et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996 Nov;62(5):1467-72; discussion 72-3.

12. Wahlers T, Haverich A, Schafers HJ, Hirt SW, Fieguth HG, Jurmann M, et al. Chronic rejection following lung transplantation. Incidence, time pattern and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(6):319-23; discussion 24.
13. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Dec;17(12):1255-63.
14. Davis RD, Jr., Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiliadis D, Steele MP, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Mar;125(3):533-42.
15. Husain S, Singh N. Bronchiolitis obliterans and lung transplantation: evidence for an infectious etiology. *Semin Respir Infect.* 2002 Dec;17(4):310-4.
16. Billings JL, Hertz MI, Savik K, Wendt CH. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002 May;21(5):559-66.
17. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 15;166(4):440-4.
18. Bowdish ME, Arcasoy SM, Wilt JS, Conte JV, Davis RD, Garrity ER, et al. Surrogate markers and risk factors for chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2004 Jul;4(7):1171-8.

19. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Sep-Oct;12(5):713-6.
20. Estenne M, Van Muylem A, Knoop C, Antoine M. Detection of obliterative bronchiolitis after lung transplantation by indexes of ventilation distribution. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Sep;162(3 Pt 1):1047-51.
21. Patterson GM, Wilson S, Whang JL, Harvey J, Agacki K, Patel H, et al. Physiologic definitions of obliterative bronchiolitis in heart-lung and double lung transplantation: a comparison of the forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity and forced expiratory volume in one second. *J Heart Lung Transplant.* 1996 Feb;15(2):175-81.
22. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Mar;21(3):297-310.
23. Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, et al. The predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 15;169(4):468-72.

24. Van Muylem A, Melot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. 1997 Jul;52(7):643-7.
25. Estenne M, Cassart M, Poncelet P, Gevenois PA. Volume of graft and native lung after single-lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):641-5.
26. Cheriyan AF, Garrity ER, Jr., Pifarre R, Fahey PJ, Walsh JM. Reduced transplant lung volumes after single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):851-3.
27. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jul;16(7):752-7.
28. Moy ML, Loring SH, Ingenito EP, Mentzer SJ, Reilly JJ, Jr. Causes of allograft dysfunction after single lung transplantation for emphysema: extrinsic restriction versus intrinsic obstruction. Brigham and Women's Hospital Lung Transplantation Group. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Oct;18(10):986-93.
29. Ikonen T, Kivisaari L, Taskinen E, Piilonen A, Harjula AL. High-resolution CT in long-term follow-up after lung transplantation. *Chest*. 1997 Feb;111(2):370-6.

30. Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*. 2004 May;231(2):467-73.
31. Kauczor HU, Markstaller K, Puderbach M, Lill J, Eberle B, Hanisch G, et al. Volumetry of ventilated airspaces by  $^3\text{He}$  MRI: preliminary results. *Invest Radiol*. 2001 Feb;36(2):110-4.
32. Gast KK, Viallon M, Eberle B, Lill J, Puderbach MU, Hanke AT, et al. MRI in lung transplant recipients using hyperpolarized  $^3\text{He}$ : comparison with CT. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Mar;15(3):268-74.
33. Zaporozhan J, Ley S, Gast KK, Schmiedeskamp J, Biedermann A, Eberle B, et al. Functional analysis in single-lung transplant recipients: a comparative study of high-resolution CT,  $^3\text{He}$ -MRI, and pulmonary function tests. *Chest*. 2004 Jan;125(1):173-81.
34. Gast KK, Zaporozhan J, Ley S, Biedermann A, Knitz F, Eberle B, et al.  $(^3\text{He})$ -MRI in follow-up of lung transplant recipients. *Eur Radiol*. 2004 Jan;14(1):78-85.
35. Gast KK, Biedermann A, Herweling A, Schreiber WG, Schmiedeskamp J, Mayer E, et al. Oxygen-sensitive  $^3\text{He}$ -MRI in bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):530-7.
36. Ross DJ, Kass RM, Mohsenifar Z. Assessment of regional VA/Q relationships by SPECT after single lung transplantation. *Transplant Proc*. 1998 Feb;30(1):180-6.

37. Shinya T, Sato S, Kato K, Gobara H, Akaki S, Date H, et al. Assessment of mean transit time in the engrafted lung with  $^{133}\text{Xe}$  lung ventilation scintigraphy improves diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in living-donor lobar lung transplant recipients. *Ann Nucl Med*. 2008 Jan;22(1):31-9.
38. Colt HG, Camilleri S, Khelifa F, Dumon JF, Garbe L, Noirclerc M, et al. Comparison of SPECT lung perfusion with transbronchial lung biopsy after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug;150(2):515-20.
39. Smith RW, Freeston IL, Brown BH. A real-time electrical impedance tomography system for clinical use--design and preliminary results. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1995 Feb;42(2):133-40.
40. Hahn G, Sipinkova I, Baisch F, Hellige G. Changes in the thoracic impedance distribution under different ventilatory conditions. *Physiol Meas*. 1995 Aug;16(3 Suppl A):A161-73.
41. Zadehkoochak M, Blott BH, Hames TK, George RF. Pulmonary perfusion and ventricular ejection imaging by frequency domain filtering of EIT (electrical impedance tomography) images. *Clin Phys Physiol Meas*. 1992;13 Suppl A:191-6.
42. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramaz MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 1;169(7):791-800.

43. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol*. 2002 Aug;93(2):660-6.
44. Hinz J, Gehoff A, Moerer O, Frerichs I, Hahn G, Hellige G, et al. Regional filling characteristics of the lungs in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 May;24(5):414-24.
45. Lindgren S, Odenstedt H, Olegard C, Sondergaard S, Lundin S, Stenqvist O. Regional lung derecruitment after endotracheal suction during volume- or pressure-controlled ventilation: a study using electric impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):172-80.
46. Luepschen H, Meier T, Grossherr M, Leibecke T, Karsten J, Leonhardt S. Protective ventilation using electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2007 Jul;28(7):S247-60.
47. Eyuboglu BM, Oner AF, Baysal U, Biber C, Keyf AI, Yilmaz U, et al. Application of electrical impedance tomography in diagnosis of emphysema--a clinical study. *Physiol Meas*. 1995 Aug;16(3 Suppl A):A191-211.
48. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1132-7.

49. Costa EL, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, et al. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1230-8.
50. Smit HJ, Handoko ML, Vonk Noordegraaf A, Faes TJ, Postmus PE, de Vries PM, et al. Electrical impedance tomography to measure pulmonary perfusion: is the reproducibility high enough for clinical practice? *Physiol Meas*. 2003 May;24(2):491-9.
51. Smit HJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, van der Weijden S, Postmus PE, de Vries PM, et al. Pulmonary vascular responses to hypoxia and hyperoxia in healthy volunteers and COPD patients measured by electrical impedance tomography. *Chest*. 2003 Jun;123(6):1803-9.
52. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Feb;15(1):18-24.
53. Fagerberg A, Stenqvist O, Aneman A. Monitoring pulmonary perfusion by electrical impedance tomography: an evaluation in a pig model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Feb;53(2):152-8.
54. Fagerberg A, Stenqvist O, Aneman A. Electrical impedance tomography applied to assess matching of pulmonary ventilation and perfusion in a porcine experimental model. *Crit Care*. 2009;13(2):R34.
55. Fagerberg A, Sondergaard S, Karason S, Aneman A. Electrical impedance tomography and heterogeneity of pulmonary perfusion and ventilation in porcine acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Nov;53(10):1300-9.

- 
56. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis.* 1976 May;113(5):587-600.
  57. Riedel T, Richards T, Schibler A. The value of electrical impedance tomography in assessing the effect of body position and positive airway pressures on regional lung ventilation in spontaneously breathing subjects. *Intensive Care Med.* 2005 Nov;31(11):1522-8.
  58. Pego-Fernandes PM, Abrao FC, Fernandes FL, Caramori ML, Samano MN, Jatene FB. Spirometric assessment of lung transplant patients: one year follow-up. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(6):519-25.
  59. Mason DP, Rajeswaran J, Murthy SC, McNeill AM, Budev MM, Mehta AC, et al. Spirometry after transplantation: how much better are two lungs than one? *Ann Thorac Surg.* 2008 Apr;85(4):1193-201, 201 e1-2.
  60. De Groote A, Van Muylem A, Scillia P, Cheron G, Verleden G, Paiva M, et al. Ventilation asymmetry after transplantation for emphysema: role of chest wall and mediastinum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Dec 1;170(11):1233-8.
  61. 2010. Available from:  
<http://ctxses.saude.sp.gov.br/IndexEquipe.aspx?totalEquipes=3>.
  62. Christie J, Edwards L, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Oct;28(10):1031-49.

63. Nathan SD, Shlobin OA, Reese E, et al. Prognostic value of the 6min walk test in bronchiolitis obliterans syndrome. *Respir Med.* 2009;103:1816-21.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1

### APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.05.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 472/06, intitulado: "Avaliação da dinâmica ventilatória de pacientes submetidos a transplante pulmonar, utilizando a tomografia de impedância elétrica." apresentado pelo Departamento de Córdio-Pneumologia, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Marcelo Brito Passos Amato**

Pesquisador(a) Executante: **José Eduardo Afonso Junior**

CAPPesq, 25 de Maio de 2006.

**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa



---

### **III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

#### **1. JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA**

O transplante pulmonar já é um tratamento mundialmente consagrado para algumas doenças graves do pulmão. Apesar da modernidade das medicações usadas e da cirurgia em si, ainda ocorrem muitas complicações depois do transplante, algumas possivelmente fatais. Por este motivo, existem diversas pesquisas no mundo para que se desenvolvam métodos de diagnóstico precoce das complicações, para evitar problemas mais graves. A tomografia de impedância elétrica é um método de diagnóstico recentemente desenvolvido, que poderá, no futuro, ajudar a diagnosticar problemas como rejeição e problemas causados pela cirurgia nos pacientes submetidos a transplante de pulmão.

#### **2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS, INCLUINDO A IDENTIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SÃO EXPERIMENTAIS**

O único procedimento que será realizado para a pesquisa é a tomografia de impedância elétrica, que consiste em uma cinta que é colocada ao redor do tórax e ligada a um computador. As imagens que esse aparelho mostra revelam como está a respiração. É como um filme que mostra os pulmões durante a respiração. É um exame que já foi estudado em pessoas sem doenças no pulmão e em pacientes de UTI.

#### **3. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS**

O exame não solta radiações como as da radiografia de tórax e da tomografia comum. Todo exame deve levar cerca de 40 minutos. Não há dor ou desconforto. A cinta não solta cola e não dá choques. O único inconveniente será ir até o laboratório da Faculdade de Medicina da USP, junto com seu médico, que fica em frente ao Hospital das Clínicas.

#### **4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS**

Será realizada uma avaliação médica no dia do exame, fora dos dias de consultas habituais. Caso o paciente esteja necessitando de medicação extra ou receita médica, os mesmos poderão ser fornecidos no mesmo momento. O paciente ficará com o número do telefone celular do médico para tirar qualquer dúvida e solicitar uma reavaliação caso considere necessário.

#### **5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO**

Dependendo da alteração encontrada nesse exame, será possível detectar um problema no início (tal como rejeição ou infecção), evitando um problema maior no futuro.

---

### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

#### **1. ACESSO A QUALQUER TEMPO, ÀS INFORMAÇÕES SOBRE PROCEDIMENTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS RELACIONADOS PESQUISA, INCLUSIVE PARA DIRIMIR EVENTUAIS DÚVIDAS.**

Sempre que desejar o paciente poderá saber o resultado do exame, o que isso significa, e tirar dúvidas sobre o exame e seu problema de saúde.

#### **2. LIBERDADE DE RETIRAR SEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO E DE DEIXAR DE PARTICIPAR DO ESTUDO, SEM QUE ISTO TRAGA PREJUÍZO À CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA.**

A qualquer momento, o paciente pode desistir de participar da pesquisa. Isso não fará com que ele perca o acompanhamento ou mude de médico. Nada mudará em relação às consultas e demais exames de rotina.

**3. SALVAGUARDA DA CONFIDENCIALIDADE, SIGILO E PRIVACIDADE.**

O nome do paciente não será contado a ninguém, nem aparecerá em qualquer palestra ou artigo publicado sobre a pesquisa. Outros pacientes não saberão da participação do paciente que participou da pesquisa, se o mesmo assim desejar.

**4. DISPONIBILIDADE DE ASSISTÊNCIA NO HCFMUSP, POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE, DECORRENTES DA PESQUISA.**

Apesar de improvável que aconteça, se o paciente sentir-se mal por causa do exame, o mesmo será prontamente atendido a qualquer momento por seu médico, no momento do exame e no hospital, caso isso seja necessário.

**5. VIABILIDADE DE INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE DECORRENTES DA PESQUISA.**

Se o paciente for prejudicado de alguma forma, em sua saúde ou de forma financeira, o médico pesquisador o indenizará da forma que for necessário.

---

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

**Dr José Eduardo Afonso Júnior**

InCor – Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 2º andar – Bloco 2 – Sala 9

(Sala da Cirurgia Torácica)

Telefone: 3069-5248

Consultório: Rua Dr Bacelar, 173 sala 73

Telefone: 5572-7622

Telefone Celular: 9202-7716

---

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---

**VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ..... de .....de 20.....

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)