

## Índice de enfisema pulmonar em coorte de pacientes sem doença pulmonar conhecida: influência da idade\*

Emphysema index in a cohort of patients with no recognizable lung disease: influence of age

Bruno Hochegger, Giordano Rafael Tronco Alves, Klaus Loureiro Irion, José da Silva Moreira, Edson dos Santos Marchiori

### Resumo

**Objetivo:** Investigar os efeitos da idade no enfisema pulmonar, com base nos valores do índice de enfisema (IE) em uma coorte de pacientes que nunca fumou e que não possuía doença pulmonar conhecida. **Métodos:** Foram revisados exames de TC, considerados normais, de 315 pacientes. Tabagismo, doenças cardiorrespiratórias e exposição a drogas que poderiam causar doença pulmonar foram critérios de exclusão. Dessa coorte, selecionamos 32 pacientes (16 homens e 16 mulheres), igualmente divididos em dois grupos (idade < 50 anos e idade ≥ 50 anos), que foram pareados por gênero e índice de massa corpórea. Realizou-se a quantificação do enfisema utilizando um programa específico. O IE foi calculado com um limiar de -950 UH. O volume pulmonar total (VPT) e a densidade pulmonar média (DPM) também foram avaliados. **Resultados:** As médias gerais de VPT, DPM e IE foram 5,027 mL, -827 UH e 2,54%, respectivamente. A comparação entre os mais velhos e os mais novos mostrou as seguintes médias: VPT, 5,229 mL vs. 4,824 mL ( $p > 0,05$ ); DPM, -846 UH vs. -813 UH ( $p < 0,04$ ) e IE, 3,30% vs. 1,28% ( $p < 0,001$ ). Houve correlações significativas entre IE e idade ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,001$ ), IE e VPT ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,001$ ) e IE e DPM ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,001$ ). O IE previsto por idade foi definido através da equação de regressão ( $r^2 = 0,43$ ):  $p50(IE) = 0,049 \times \text{idade} - 0,5353$ . **Conclusões:** É importante considerar a influência da idade na quantificação de enfisema em pacientes com mais de 50 anos. Baseado na análise de regressão, valores de IE de 2,6%, 3,5% e 4,5% podem ser considerados normais para pacientes com 30, 50 e 70 anos, respectivamente.

**Descritores:** Enfisema pulmonar; Tomografia computadorizada espiral; Envelhecimento; Doença pulmonar obstrutiva crônica.

### Abstract

**Objective:** To investigate the effects of age on pulmonary emphysema, based on the values of the emphysema index (EI) in a cohort of patients who had never smoked and who had no recognizable lung disease. **Methods:** We reviewed the CT scans, reported as normal, of 315 patients. Exclusion criteria were a history of smoking, cardiorespiratory disease, and exposure to drugs that could cause lung disease. From this cohort, we selected 32 patients (16 men and 16 women), matched for gender and body mass index, who were divided equally into two groups by age (< 50 years and ≥ 50 years). We quantified emphysema using a computer program specific to that task. The EI was calculated with a threshold of -950 HU. We also evaluated total lung volume (TLV) and mean lung density (MLD). **Results:** The overall means for TLV, MLD, and EI were 5,027 mL, -827 HU, and 2.54%, respectively. Mean values in the older and younger groups, respectively, were as follows: for TLV, 5,229 mL vs. 4,824 mL ( $p > 0.05$ ); for MLD, -846 HU vs. -813 HU ( $p < 0.04$ ); and for EI, 3.30% vs. 1.28% ( $p < 0.001$ ). Significant correlations were found between EI and age ( $r = 0.66$ ;  $p = 0.001$ ), EI and TLV ( $r = 0.58$ ;  $p = 0.001$ ), and EI and MLD ( $r = -0.67$ ;  $p < 0.001$ ). The predicted EI per age was defined by the regression equation ( $r^2 = 0.43$ ):  $p50(EI) = 0.049 \times \text{age} - 0.5353$ . **Conclusions:** It is important to consider the influence of age when quantifying emphysema in patients over 50 years of age. Based on the regression analysis, EI values of 2.6%, 3.5%, and 4.5% can be considered normal for patients 30, 50, and 70 years of age, respectively.

**Keywords:** Pulmonary emphysema; Tomography, spiral computed; Aging; Pulmonary disease, chronic obstructive.

\* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Giordano Rafael Tronco Alves. Rua Prof. Annes Dias, 295, Centro Histórico, CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 55 9915-9009. E-mail: grtalves@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 5/3/2012. Aprovado, após revisão, em 10/4/2012.

## Introdução

Enfisema pulmonar é um aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, acompanhado de destruição das paredes alveolares, sem fibrose óbvia.<sup>(1)</sup> A doença é um grande problema de saúde pública; é atualmente a 12ª causa de carga de doença mundialmente, e as projeções indicam que até 2020 será a 5ª causa de perda de anos de vida e de qualidade de vida.<sup>(2)</sup>

A degeneração de fibras elásticas nos bronquíolos respiratórios, dutos alveolares e alvéolos é parte do processo natural de envelhecimento, geralmente em indivíduos com mais de 50 anos de idade.<sup>(3,4)</sup> Consequentemente, a densidade do parênquima pulmonar diminui, pois os dutos alveolares alargam-se e os alvéolos tornam-se mais rasos.<sup>(4)</sup> Essas alterações foram chamadas de “enfisema senil”<sup>(3,4)</sup> e correlacionam-se com DPOC estágio I, presente em aproximadamente 35% dos não fumantes idosos “saudáveis”.<sup>(5)</sup>

Devido ao fato de que o enfisema pulmonar é definido anatomicamente, a TC é atualmente a modalidade de escolha para uma avaliação precisa e não invasiva de alterações patológicas *in vivo*.<sup>(6)</sup> Além disso, a TCAR e a TC helicoidal são capazes de detectar e quantificar o enfisema pulmonar, e seus achados apresentam boa correlação com os achados histopatológicos.<sup>(7-14)</sup> Finalmente, tomógrafos modernos com múltiplas fileiras de detectores – TC com multidetectores (TCMD) – permitem a aquisição de cortes finos (< 1 mm) de todo o tórax em questão de segundos, melhorando a resolução espacial e evitando artefatos respiratórios.

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da idade sobre o enfisema pulmonar, com base nos valores do índice de enfisema (IE) em uma coorte de pacientes que nunca fumaram e que não apresentavam doença pulmonar conhecida.

## Métodos

Avaliamos retrospectivamente todos os pacientes (n = 315) encaminhados a nossa instituição para a realização de TC de tórax para acompanhamento clínico de tumores extratorácicos (sem sinais de disseminação) entre janeiro de 2010 e julho de 2011. Os critérios de exclusão imediata foram tabagismo (atual ou prévio), doença cardiorrespiratória, exposição ocupacional a poeira ou agentes nocivos e uso atual ou prévio

de drogas que sabidamente podem causar doença pulmonar. Além disso, os pacientes cuja estatura era menor que 1,6 m ou maior que 1,85 m, bem como aqueles cujo peso era menor que 55 kg ou maior que 90 kg foram excluídos, já que diferenças constitucionais extremas poderiam interferir nos desfechos finais. Os pacientes nos quais a TC revelou alterações pulmonares, pleurais ou cardíacas também foram excluídos. A presença de artefatos respiratórios significativos também foi um critério de exclusão. Os prontuários médicos de todos os pacientes foram revisados a fim de analisar os dados. Para determinar com precisão a estatura e o peso, um questionário de rotina foi administrado a todos os pacientes antes do exame tomográfico. Quando disponíveis e convenientes, as informações obtidas durante consultas médicas posteriores e os resultados de testes complementares foram também revisados. Já que todas as imagens tomográficas foram analisadas retrospectivamente e todos os pacientes permaneceriam anônimos, não foi necessária a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Após a aplicação de todos os critérios de exclusão, selecionamos uma coorte de 32 pacientes. As imagens da TC sem contraste do tórax desses pacientes (16 homens e 16 mulheres de 23 a 78 anos de idade) foram pós-processadas com o software syngo InSpace 4D (Siemens Medical Systems, Forchheim, Alemanha) para a quantificação do enfisema. A coorte foi dividida em dois grupos, de acordo com a idade (< 50 anos e ≥ 50 anos). Tanto o grupo mais jovem como o mais velho consistiram em 8 homens e 8 mulheres. Os pacientes dos dois grupos foram pareados por gênero e índice de massa corpórea a fim de destacar a influência da idade. O volume pulmonar total (VPT) e a densidade pulmonar média (DPM) foram calculados para valores entre -1.024 UH e -400 UH; este último é o limiar-padrão do software. Um limiar de -950 UH foi selecionado para a quantificação do “enfisema”. Finalmente, dois radiologistas torácicos experientes revisaram as imagens.

A TC foi realizada com um tomógrafo com 64 fileiras de detectores (SOMATOM Sensation 64 Systems; Siemens Medical Systems) e os seguintes parâmetros tomográficos: colimação = 32 × 0,6 mm (com a técnica *z-flying focal spot* produzindo 64 cortes sobrepostos de 0,6 mm por rotação); tempo de rotação do tubo = 0,33 s e *pitch* = 1,3.

A dose de radiação selecionada foi de 120 kV e 200 mAs (permitiu-se a modulação da dose para otimização de acordo com o tamanho e a forma anatômica do paciente). As imagens foram reconstruídas para imagens axiais contíguas de 1,00 mm com um filtro de reconstrução médio (B40; Siemens). A TC foi realizada no sentido craniocaudal, com os pacientes prendendo a respiração ao final de um esforço inspiratório máximo. Durante o período no qual o estudo foi realizado, o tomógrafo foi calibrado periodicamente de acordo com as recomendações do fabricante. Os dados brutos foram incluídos em uma escala com valores que variavam de  $-1,024$  UH a  $3,072$  UH. Optamos por não utilizar espirometria para controlar os volumes pulmonares, pois a técnica pode aumentar a dose de radiação sem que haja, contudo, um aumento significativo da precisão.<sup>(15)</sup> Todos os exames foram realizados sem a injeção de contraste endovenoso. Foi selecionada uma matriz de dados de  $512 \times 512$ .

O enfisema pulmonar foi quantificado por meio de densitovolumetria pulmonar por TC, uma técnica de pós-processamento de imagem utilizada para calcular o volume de um órgão (ou parte de um órgão). A técnica emprega um conjunto completo de imagens volumétricas de TC e valores de coeficiente de atenuação (ou densidade, expressa em UH) a fim de segmentar o órgão. Além disso, a técnica é capaz de medir a CPT absoluta (que inclui ar, sangue e tecido pulmonar) e calcular o volume de uma porção do pulmão cuja densidade seja maior ou menor

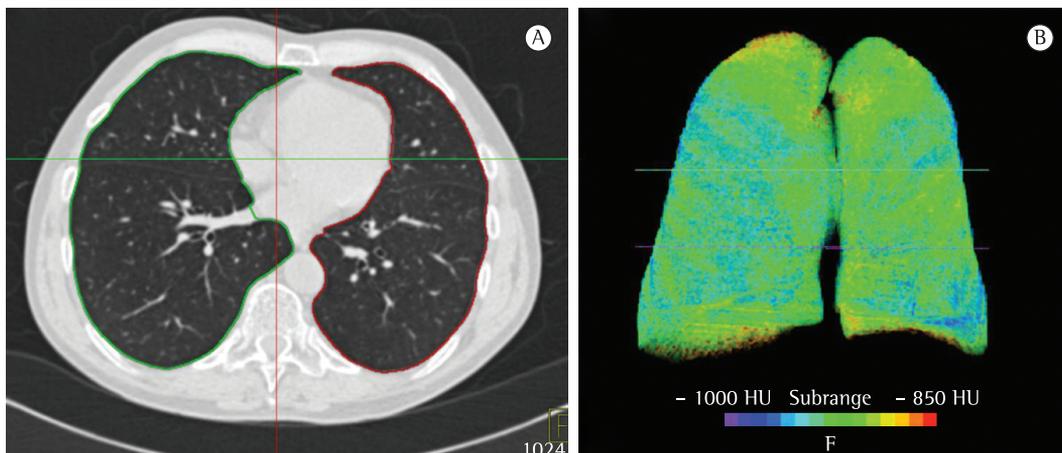
que o limiar selecionado. Utilizamos o software syngo InSpace 4D (Siemens Medical Systems), que automaticamente reconhece os pulmões e elimina qualquer estrutura com coeficiente de atenuação maior que  $-400$  UH. Após a segmentação automática, o programa calcula o VPT, os volumes de enfisema e a DPM. O operador pode escolher um limiar entre pulmão normal e pulmão enfisematoso (em UH). Já foram sugeridos diversos limiares para diferenciar pulmões normais de pulmões anormais.<sup>(11-13)</sup> Com base nos parâmetros de aquisição utilizados, selecionamos um limiar de  $-950$  UH.<sup>(11,12)</sup> O IE foi então calculado dividindo-se o VPT pelo volume pulmonar com densidade abaixo de  $-950$  UH. O software fornece uma imagem em 3D que mostra a distribuição das áreas de enfisema (Figura 1).

A distribuição normal dos parâmetros da densitovolumetria pulmonar (VPT, DPM e IE) foi testada por meio de um gráfico de probabilidade normal com o software MedCalc, versão 8.1.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Aceitamos um erro tipo I de 5% para a seleção de pacientes, excluindo, portanto, aqueles acima do percentil 95, baseado em uma distribuição t de Student com 30 graus de liberdade e calculado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{média} + 1,70 \times \text{ep}_{yx}$$

onde  $\text{ep}_{yx}$  é o erro-padrão do x previsto para cada y.

As correlações entre idade e VPT, DPM e IE foram calculadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson e testadas por meio



**Figura 1** - TC de um paciente de 83 anos de idade com índice de enfisema de 6,4%. Em A, imagem de TC axial mostrando o reconhecimento automático das margens do pulmão pelo software. Em B, imagem de TC em 3D mostrando os volumes de densidade enfisematosa. Os volumes com densidade de enfisema estão assinalados em azul. Notar a homogeneidade dos achados em ambos os pulmões.

do teste t de Student. A influência da idade sobre IE e DPM foi avaliada por meio de análise de regressão, e a distribuição foi demonstrada graficamente por gráficos de dispersão (XY). O percentil 50 (p50) do IE foi calculado por meio da seguinte equação:

$$f(x) = bx + a$$

onde a e b foram calculadas com base na linha de tendência da distribuição do IE por idade. O melhor ajuste da equação de regressão testada foi medido por meio da determinação de  $r^2$ . O percentil 75 (p75) e o percentil 95 (p95) foram então calculados com base em uma distribuição t de Student com 30 graus de liberdade, por meio das seguintes equações:

$$p75 = p50 + 0,683 \times ep_{yx}$$

$$p95 = p50 + 1,70 \times ep_{yx}$$

Finalmente, confirmou-se a distribuição normal de VPT, DPM e IE, os quais foram representados por linhas quase retas e testados por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

## Resultados

A população estudada (n = 32) foi dividida em dois grupos, de acordo com a idade (< 50 anos e  $\geq$  50 anos). A média de idade dos indivíduos do grupo mais jovem foi de  $32,8 \pm 9,0$  anos, ao passo que a dos indivíduos do grupo mais velho foi de  $63,5 \pm 8,6$  anos. Cada grupo consistiu em 8 homens e 8 mulheres, pareados por idade e índice de massa corpórea. Como mostra a Tabela 1,

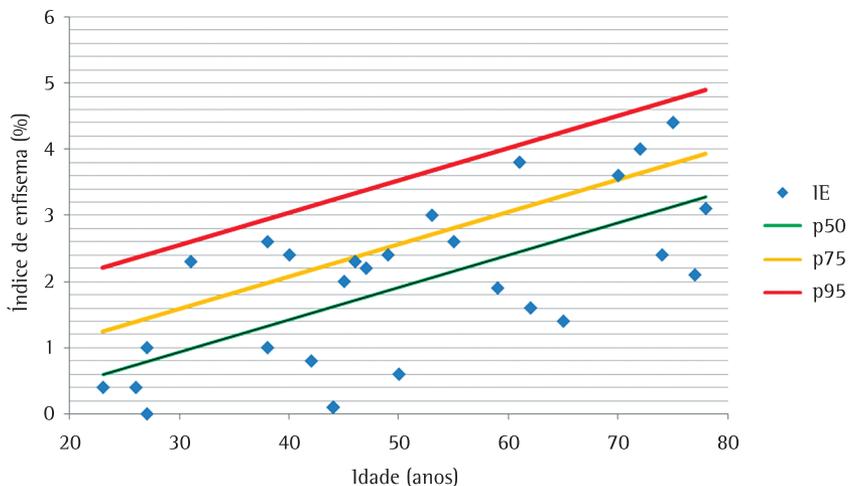
as médias gerais dos parâmetros de enfisema pulmonar foram as seguintes: VPT = 5.027 mL; DPM = -827 UH e IE = 2,54%. A comparação entre os mais velhos e os mais jovens mostrou as seguintes médias: VPT, 5.229 mL vs. 4.824 mL ( $p > 0,05$ ); DPM, -846 UH vs. -813 UH ( $p < 0,04$ ) e IE, 3,30% vs. 1,28% ( $p < 0,001$ ).

Após a exclusão de valores acima de p95, as correlações entre idade e cada um dos parâmetros foram as seguintes: VPT ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,71$ ; IC95%: -0,29 a 0,41); DPM ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,07$ ; IC95%: -0,61 a 0,02) e IE ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,001$ ; IC95%: 0,38-0,83). Foram observadas correlações significativas entre IE e VPT ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,001$ ; IC95%: 0,26-0,78) e entre IE e DPM ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ; IC95%: -0,83 a -0,39). Não foram observadas correlações significativas entre DPM e idade ou entre IE e idade quando o grupo mais jovem foi analisado separadamente ( $r = 0,14$  e  $p = 0,6133$ ;  $r = 0,34$  e  $p = 0,1921$ , respectivamente).

Os ep dos parâmetros tomográficos para idade ( $ep_{yx}$ ) foram os seguintes:  $ep_{VPT,idade} = 1.278$  mL;  $ep_{DPM,idade} = 39,04$  UH e  $ep_{IE,idade} = 1,70\%$ . Portanto, os valores de p95 foram os seguintes: VPT = 7.199 mL; DPM = -894 UH; IE = 5,43% e  $ep_{yx}$  para IE e VPT = 1,79%. A melhor equação de regressão para o IE previsto por idade ( $r^2 = 0,43$ ) foi a seguinte:

$$p50 = 0,049 \times idade - 0,5353$$

O  $ep_{IE,idade}$  para p50 foi de 0,95%. Como mostra a Figura 2, p75 e p95 foram calculados por meio das seguintes equações:



**Figura 2** – Distribuição em percentis do índice de enfisema (IE), de acordo com a idade. O IE foi maior nos indivíduos mais velhos. p50: percentil 50; p75: percentil 75; e p95: percentil 95.

**Tabela 1** – Parâmetros de enfisema nos grupos estudados.

| Variável | Todos os pacientes<br>(n = 32) |                     |       | Grupo mais velho*<br>(n = 16) |                     |       | Grupo mais jovem*<br>(n = 16) |                     |       |
|----------|--------------------------------|---------------------|-------|-------------------------------|---------------------|-------|-------------------------------|---------------------|-------|
|          | Média ± dp                     | Mediana (variação)  | p95   | Média ± dp                    | Mediana (variação)  | p95   | Média ± dp                    | Mediana (variação)  | p95   |
| VPT, mL  | 5,027 ± 1,274                  | 4,738 (2.360-8,089) | 7,523 | 5,229 ± 1,284                 | 4,710 (3,472-8,089) | 7,228 | 4,824 ± 1,270                 | 4,738 (2.360-6,861) | 7,316 |
| DPM, UH  | -827 ± 41                      | -838 (-874 to -699) | -797  | -846 ± 24                     | -846 (-874 to -798) | -800  | -813 ± 50                     | -818 (-859 to -699) | -716  |
| IE, %    | 2,54 ± 1,96                    | 2,3 (0,0-7,2)       | 6,3   | 3,3 ± 1,9                     | 3,3 (1,4-7,2)       | 7,2   | 1,28 ± 0,98                   | 1,00 (0,0-2,6)      | 3,2   |

VPT: volume pulmonar total; DPM: densidade pulmonar média; p95: percentil 95; e IE: índice de enfisema (medido com um limiar de -950 UH). \*O grupo mais velho foi composto por pacientes com ≥ 50 anos de idade, ao passo que o grupo mais novo foi composto por pacientes com < 50 anos de idade.

$$p75 = p50 + 0,683 \times 0,95^2$$

$$p95 = p50 + 1,70 \times 0,95^2$$

A melhor equação de regressão para o IE previsto por DPM ( $r^2 = 0,63$ ) foi a seguinte:

$$p50 = 5IE - 18e - 0,049 \times DPM$$

onde  $e$  é a constante para IE.

Com base na análise de regressão, valores de IE de 2,6%, 3,5% e 4,5% podem ser considerados normais para pacientes de 30, 50 e 70 anos de idade, respectivamente.

## Discussão

Demonstrou-se que há boa correlação entre a quantificação do enfisema por TC e achados histopatológicos, bem como entre a quantificação do enfisema por TC e os resultados de testes de função pulmonar.<sup>(7-15)</sup> Recomendou-se o uso de quantificação de enfisema por TC em estudos longitudinais de enfisema, e o método é atualmente considerado melhor que testes funcionais para a avaliação da doença.<sup>(6,16)</sup> Além disso, estudos prévios relataram que a correlação entre a densitovolumetria pulmonar por TC e a morfometria macroscópica é maior que aquela entre a morfometria macroscópica e a avaliação visual subjetiva do enfisema.<sup>(14)</sup>

O enfisema tem evolução longa, silenciosa e assintomática, manifestando-se clinicamente apenas em estágio avançado.<sup>(17)</sup> Valores de referência de IE estabelecendo a normalidade são necessários para distinguir pacientes sem enfisema daqueles com enfisema leve ou doença precoce. A fim de selecionar um valor de referência para comparar os valores de IE em determinado paciente, devemos levar em consideração a dose de radiação,<sup>(18,19)</sup> a espessura do corte tomográfico,<sup>(18)</sup> o algoritmo de reconstrução,<sup>(20)</sup> o tipo de tomógrafo,<sup>(21)</sup> a faixa de UH selecionada para a segmentação pulmonar (geralmente entre -1.024 UH e -400 UH ou entre -1.024 UH e -250 UH)<sup>(19,22)</sup> e o limiar de UH selecionado para distinguir o pulmão normal do pulmão enfisematoso (geralmente -970 UH, -950 UH ou -910 UH).<sup>(11-13,22)</sup>

Foram propostos diversos limiares de UH para distinguir pulmões normais de pulmões anormais.<sup>(10-13)</sup> A sugestão inicial foi um limiar de -910 UH tanto para tomógrafos axiais, com colimação mais espessa (isto é, de 10 mm), como

para exames realizados com a administração de contraste endovenoso.<sup>(10)</sup> Para a colimação de cortes finos (1 mm), Gevenois et al. obtiveram boas correlações com espécimes patológicos quando selecionaram um limiar de -950 UH.<sup>(12,13)</sup> Para exames utilizando imagens axiais individuais (em vez de todo o volume pulmonar) adquiridas por TCMD, Madani et al.<sup>(11)</sup> constataram que a correlação mais forte entre quantificação por TC e achados patológicos foi obtida com limiares entre -950 UH e -970 UH. Entretanto, não há um limiar universalmente aceito para a análise volumétrica do enfisema por TCMD. Portanto, selecionamos um limiar de -950 UH como ponto de corte para distinguir pulmões normais de pulmões enfisematosos. Idealmente, o software para densitovolumetria pulmonar por TC deveria empregar o mesmo limiar. Até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a abordar os efeitos da idade sobre o enfisema pulmonar em não fumantes sem doença pulmonar conhecida utilizando TCMD (tomógrafo com 64 fileiras de detectores) e aquisição volumétrica.

Estudos relataram um IE > 0 em indivíduos saudáveis.<sup>(22-26)</sup> Além disso, demonstrou-se que o IE aumenta com a idade.<sup>(24,26)</sup> Um grupo de autores<sup>(22)</sup> investigou essa questão em uma coorte de indivíduos saudáveis com menos de 40 anos de idade e demonstrou que valores de IE  $\leq 0,35\%$  devem ser considerados normais para medidas volumétricas realizadas com colimação de 10 mm, 50 mAs e algoritmo de reconstrução padrão; os autores em questão constataram que a idade não influenciou o IE significativamente na faixa etária estudada, um achado que vai ao encontro dos achados do presente estudo. Entretanto, outros estudos,<sup>(24,26)</sup> particularmente aqueles com coortes mais velhas, encontraram evidências significativas de que o IE aumenta com a idade, conforme observamos em nosso grupo de pacientes mais velhos.

O ponto de corte de 50 anos de idade foi escolhido com base em estudos prévios nos quais se relatou que essa idade marca o início da degeneração (por envelhecimento) de fibras elásticas em bronquíolos respiratórios, bem como o início do aumento de tamanho e do achatamento dos alvéolos.<sup>(3,5)</sup> É interessante notar que as alterações relacionadas à idade dos pacientes são notavelmente homogêneas, em contraste com a distribuição irregular do aumento dos espaços aéreos no enfisema.<sup>(5)</sup>

Os valores de IE observados em nossa coorte de pacientes foram maiores que os relatados em um estudo com TC de corte único<sup>(22)</sup> e menores que os relatados em um estudo com TCAR.<sup>(24)</sup> Dentre os fatores que podem ter influenciado os resultados estão o algoritmo de reconstrução, a dose de radiação, a colimação, o fabricante do tomógrafo, e a faixa de UH selecionada para a segmentação pulmonar.<sup>(18,20,21,27,28)</sup> O software usado no presente estudo segmenta os pulmões em uma faixa de -1.024 UH a -400 UH, o que resulta em um VPT menor que o obtido com a segmentação pulmonar em uma faixa de -1.024 UH a -250 UH.<sup>(22)</sup> Portanto, embora os volumes pulmonares possam ser semelhantes em densidades abaixo de -950 UH, em densidades maiores podem ser observadas diferenças proporcionais entre os valores de VPT.

Nosso estudo tem algumas limitações. A principal limitação foi o pequeno tamanho da amostra. Entretanto, é preciso reconhecer que pacientes idosos sem sinais de doença respiratória (também conhecidos como pacientes idosos “primários”) constituem um grupo limitado, que corresponde a menos de 10% da população idosa total.<sup>(29)</sup> Duas outras importantes limitações de nosso estudo foram seu caráter retrospectivo e o fato de que nossos pacientes haviam sido diagnosticados com malignidade extratorácica, o que significa que idealmente não poderiam ser classificados em saudáveis. Entretanto, nenhum dos pacientes fora diagnosticado com enfisema pulmonar ou doença pulmonar prévia, conforme relatado em seus prontuários médicos ou conforme observado em imagens de TC. Finalmente, não obstante nossos rigorosos critérios para selecionar e parear os pacientes, as equações funcionam melhor para pacientes na mesma faixa de estatura e peso, bem como para exames realizados com tomógrafos semelhantes e os mesmos parâmetros de aquisição e de software.

Um grupo de autores propôs o uso do percentil de densidade (PD) em vez do IE em estudos longitudinais de enfisema.<sup>(30)</sup> O IE baseia-se na suposição de que *voxels* com densidades abaixo de determinado limiar representam enfisema, pois a proporção entre tecido pulmonar e ar é reduzida a um ponto em que a densidade dessas porções do pulmão é muito semelhante à densidade do ar. Em contraste, PD (geralmente estabelecido em 15%) é o valor de UH abaixo do qual determinada proporção dos pulmões se encontra, com base em

um histograma de distribuição de frequências. Propôs-se um PD de 15% como parâmetro de avaliação da progressão do enfisema.<sup>(6)</sup> Entretanto, Madani et al.<sup>(11)</sup> constataram que um PD de 1% apresentou a melhor correlação com achados histopatológicos. Optamos por usar IE em vez de PD porque não concordamos que PD possa de fato quantificar o enfisema, independentemente do cenário escolhido. Por exemplo, se PD é aplicado a um pulmão completamente consolidado, o histograma de distribuição de frequências sempre terá 1% ou 15% de *voxels* abaixo do valor de UH do PD selecionado (independentemente do percentil escolhido), mesmo que não haja ar nos pulmões.

Em conclusão, é importante considerar a influência da idade ao quantificar o enfisema em pacientes com mais de 50 anos de idade. Pacientes que nunca fumaram, bem como aqueles que não apresentam sinais clínicos ou história de doença respiratória e aqueles que não apresentam enfisema conhecido ou outras anormalidades pulmonares (conforme determinado por análise visual subjetiva de imagens de TC) podem apresentar algum grau de enfisema (conforme determinado por quantificação por TC). Com base em nossa análise de regressão, valores de IE de 2,6%, 3,5% e 4,5% podem ser considerados normais para pacientes de 30, 50 e 70 anos de idade, respectivamente.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Benjamin Pinkey, ao Dr. Nelson Porto e ao Dr. Joe Evans sua inestimável contribuição ao presente estudo.

## Referências

1. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(1):182-5. PMID:4014865.
2. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996;274(5288):740-3. PMID:8966556. <http://dx.doi.org/10.1126/science.274.5288.740>
3. Verbeke EK, Cauberghe M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest.* 1992;101(3):793-9. PMID:1541148. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.3.793>
4. Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax.* 1993;48(1):39-43. PMID:8434351 PMID:464237. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.1.39>

5. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1117-22. PMID:12449163. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00023202>
6. Newell JD Jr, Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Respir J*. 2004;23(5):769-75. PMID:15176695. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00026504>
7. Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest*. 1990;97(2):315-21. PMID:2298057. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.97.2.315>
8. Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009;19(10):2391-402. PMID:19458953. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1437-z>
9. Falaschi F, Miniati M, Battolla L, Filippi E, Sostman HD, Laiolo E, et al. Quantification of pulmonary emphysema with computerized tomography. Comparison with various methods [Article in Italian]. *Radiol Med*. 1995;90(1-2):16-23.
10. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask": An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94(4):782-7. PMID:3168574. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.94.4.782>
11. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*. 2006;238(3):1036-43. PMID:16424242. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2382042196>
12. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):653-7. PMID:7633722.
13. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):187-92. PMID:8680679.
14. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology*. 1999;211(3):851-8. PMID:10352615.
15. Gierada DS, Yusen RD, Pilgram TK, Crouch L, Slone RM, Bae KT, et al. Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. *Radiology*. 2001;220(2):448-54. PMID:11477250.
16. Stolk J, Putter H, Bakker EM, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, et al. Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. *Respir Med*. 2007;101(9):1924-30. PMID:17644366. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.016>
17. Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier AA. CT of pulmonary emphysema--current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol*. 2009;19(3):537-51. PMID:18825385. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1186-4>
18. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*. 2007;243(1):250-7. PMID:17392257. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2431060194>
19. Zaporozhan J, Ley S, Weinheimer O, Eberhardt R, Tsakiris I, Noshi Y, et al. Multi-detector CT of the chest: influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(3):460-8. PMID:16778622. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200605000-00018>
20. Boedeker KL, McNitt-Gray MF, Rogers SR, Truong DA, Brown MS, Gjertson DW, et al. Emphysema: effect of reconstruction algorithm on CT imaging measures. *Radiology*. 2004;232(1):295-301. PMID:15220511. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2321030383>
21. Yuan R, Mayo JR, Hogg JC, Paré PD, McWilliams AM, Lam S, et al. The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest*. 2007;132(2):617-23. PMID:17573501. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2325>
22. Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, Porto Nda S, Moreira Jda S, Anselmi CE, et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):W90-6. PMID:19234245. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.3502>
23. Bnà C, Zompatori M, Ormitti F, Sverzellati N, Verduri A. High resolution CT (HRCT) of the lung in adults. Defining the limits between normal and pathologic findings. *Radiol Med*. 2005;109(5-6):460-71.
24. Gevenois PA, Scillia P, de Maertelaer V, Michils A, De Vuyst P, Yernault JC. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(5):1169-73. PMID:8911175.
25. Vikgren J, Boijesen M, Andelid K, Ekberg-Jansson A, Larsson S, Bake B, et al. High-resolution computed tomography in healthy smokers and never-smokers: a 6-year follow-up study of men born in 1933. *Acta Radiol*. 2004;45(1):44-52. PMID:15164778. <http://dx.doi.org/10.1080/02841850310002970>
26. Horiuchi N, Fujita J, Suemitsu I, Yamasaki Y, Higa F, Tateyama M. Low-dose multislice CT and high-resolution CT assessment of pulmonary emphysema in public school teachers. *Lung*. 2007;185(1):25-30. PMID:17294335. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-006-0082-4>
27. Heussel CP, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, Kauczor HU, et al. Contrast enhanced CT-scans are not comparable to non-enhanced scans in emphysema quantification. *Eur J Radiol*. 2010;74(3):473-8. PMID:19376661. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.023>
28. Schilham AM, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Local noise weighted filtering for emphysema scoring of low-dose CT images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25(4):451-63. PMID:16608060. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2006.871545>
29. Bonomo L, Larici AR, Maggi F, Schiavon F, Berletti R. Aging and the respiratory system. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(4):685-702, v-vi. PMID:18922288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.012>
30. Stael BC, Parr DG, Bakker EM, Putter H, Stolk J, Gietema HA, et al. Can the extent of low-attenuation areas on CT scans really demonstrate changes in the severity of emphysema? *Radiology*. 2008;247(1):293-4; author reply 294. PMID:18372475. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2471071608>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Bruno Hochhegger***

Médico Radiologista. Hospital Moinhos de Vento e Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Giordano Rafael Tronco Alves***

Acadêmico de Medicina. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

### ***Klaus Loureiro Irion***

Médico Radiologista. Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, Reino Unido.

### ***José da Silva Moreira***

Médico Pneumologista. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Edson dos Santos Marchiori***

Médico Radiologista. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.