

# Artigo Original

## Original Article

António Paes Cardoso<sup>1</sup>  
José Manuel Reis Ferreira<sup>2</sup>  
Álvaro Moreira da Silva<sup>3</sup>

### A importância do estudo da difusão alvéolo-capilar, como complemento da pletismografia, na avaliação funcional de fumadores

#### *The importance of diffusing capacity as a complementary study to plethysmography in smokers*

Recebido para publicação/received for publication: 07.06.27

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.09.12

#### Resumo

Foram estudados 194 casos de fumadores e ex-fumadores ( $\geq 1$  UMA), de ambos os sexos e idades compreendidas entre os 20 e os 82 anos, tendo sido excluídos doentes detentores de patologias ou antecedentes profissionais de risco. Apresentavam grau variado de sintomatologia e exame pletismográfico normal, mas com valores anormais do factor de transferência alvéolo-capilar, determinados pelo método de *single breath* com CO ( $TL_{CO}$  SB e  $TL_{CO}/VA$ ). Dos 194 casos avaliados, 136 (70,1%) tinham valores anormais de um ou dos dois parâmetros referidos. No tratamento estatístico da amostra (teste do qui-quadrado), a diferença da sensibilidade entre ambos os parâmetros foi significativa ( $p=0,0001$ ). As eventuais limitações do método de avaliação usado (*single breath*) foram, no presente estudo, minimizadas (restrição ventilatória com capacidade vital  $< 1,5$  litros), pela normalidade refe-

#### Abstract

This study comprised 194 male and female heavy smokers or ex-smokers ( $\geq 1$  pack-year) aged between 20 and 82, whose symptoms varied. Cases were only selected from patients with normal whole-body plethysmography. Subjects with any significant pathology and occupational risk factors were excluded from the study.

Varying degrees of symptoms were found and a range of results from normal plethysmography examination, with abnormal levels of alveolar-capillary transfer, determined by the single-breath method to analyse CO ( $TL_{CO}$  and  $TL_{CO}-VA$ ) coefficients. Using the chi-square test for statistical analysis of the sample revealed a significant variation in sensitivity between both parameters ( $p=0.0001$ ).

Possible limitations of using the single-breath method, of were reduced in this study (ventilatory restriction

<sup>1</sup> Pneumologista e Professor auxiliar convidado da Cadeira de Fisiologia Humana – Universidade do Porto – ICBAS (Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar). Consultor de fisiopatologia respiratória do Hospital Geral de Santo António / *Pulmonologist and guest professor, Human Physiology – Porto University – ICBAS (Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar). Consultant in Respiratory Physiopathology, Santo António Hospital*

<sup>2</sup> Pneumologista e chefe de Serviço de Pneumologia do Hospital da Força Aérea, responsável pelo Laboratório de Função Pulmonar. Director Clínico da Clínica de Doentes Pulmonares, Lisboa / *Pulmonologist and head of the Pulmonology unit of the Portuguese Air Force Hospital. Head of the Pulmonary Function Laboratory. Clinical Director of the Pulmonary Clinic, Lisbon*

<sup>3</sup> Chefe de Serviço do Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital Geral de Santo António. Assistente Convidado de Clínica Médica II (Pneumologia). Responsável pelo laboratório de Função Pulmonar do Hospital Geral de Santo António / *Head of the ICU at Santo António Hospital. Guest professor, Medical Clinic II (Pulmonology). Head of the Pulmonary Function Laboratory, Santo António Hospital*

rida do exame pletismográfico. De igual modo, a presença de alterações da distribuição ventilatória foi, em princípio, excluída pela ausência de valores da relação  $CPT\text{-sb}/CPT\text{plet}$  inferiores a 0,85.

**Conclusões:** A normalidade do exame pletismográfico em grandes fumadores ou ex-fumadores não é suficiente para afirmar uma normalidade da função respiratória, visto que grande percentagem de casos apresenta anormalidades do factor de transferência alvéolo-capilar pelo CO. A limitação alveolar considerada foi, não só a anatómica, mas, igualmente, a de carácter funcional.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (6): 763-774

**Palavras-chave:** Transferência alvéolo-capilar, *single breath*, pletismografia, fumadores.

with Vital Capacity <1.5 litres) by the routine plethysmography results seen. Likewise, the presence of alterations in ventilatory distribution was, in principle, minimised by the absence of  $TLC\text{sb}/TLC\text{plet}$  values below 0.85%

**Conclusions:** Normal plethysmography results in heavy or ex-smokers are not enough to confirm normal respiratory function, as a large percentage of cases present abnormalities in the alveolar-capillary transfer factor for CO. Alveolar limitation was considered not only anatomically, but also from a functional perspective.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (6): 763-774

**Key-words:** Alveolar-capillary transfer, *single breath*, plethysmography, smokers.

### Introdução

Foram estudados 194 casos de fumadores e ex-fumadores ( $\geq 1$  UMA), com grau variável de sintomatologia, mas todos **com exame pletismográfico normal**, e a existência de alterações dos seguintes parâmetros do estudo da difusão:  $TL_{CO}\text{-SB}$  e  $TL_{CO}\text{-VA}$ , analisados, individualmente e no seu conjunto. A redução da fracção CO de uma mistura inalada no alvéolo num intervalo de tempo fixo quantifica a capacidade de difusão do pulmão. Como existem outros factores, além da difusão propriamente dita, que condicionam a transferência do CO, prefere-se na Europa utilizar o termo factor de transferência alvéolo-capilar ( $TLCO$ ), em vez da capacidade de difusão ( $DLCO$ ), como nos EUA.

Pretendeu-se neste estudo confirmar um conceito, aprendido da experiência, de que grandes fumadores, **apesar da normalida-**

### Introduction

A study was undertaken on 194 smokers and former smokers ( $\geq 1$  pack-year) presenting a range of symptoms. All had normal plethysmography results and abnormalities in  $TL_{CO}\text{-SB}$  and  $TL_{CO}\text{-VA}$  diffusion parameters, which were analysed individually and collectively.

Reduction of the CO fraction of a mixture inhaled in the alveoli at a fixed-time interval measured lung diffusion capacity. As other factors besides diffusion exist to restrict ease of CO transfer, European specialists prefer to use the term alveolar-capillary transfer factor ( $TLCO$ ), instead of diffusion capacity ( $DLCO$ ), used in the United States.

This study's goal was to confirm a hypothesis derived from day-to-day experience, that heavy smokers, despite their normal plethys-

de do exame pletismográfico, tinham valores anormais dos parâmetros de avaliação da transferência alvéolo-capilar.

A confirmação desta hipótese permite uma ilação prática importante que é a necessidade do estudo da transferência alvéolo-capilar em grandes fumadores para poder definir a **normalidade** da sua função pulmonar.

Na verdade, as patologias pulmonares relacionadas com o consumo de tabaco nem sempre se revelam pela obstrução das vias aéreas. Nestes casos, a difusão alvéolo-capilar pode ser uma ajuda para o rastreio de alterações importantes<sup>1,2,3,4,5</sup>, inclusive em indivíduos expostos a fumo passivo<sup>6</sup> ou jovens fumadores<sup>7</sup>.

### Material e métodos

Em 194 indivíduos com idades compreendidas entre 20 e 82 anos (média:  $49,0 \pm 12,0$ ), sexo masculino 138 (71,1%), sexo feminino 56 (28,9%), sendo 158 fumadores (81,4%) e 36 ex-fumadores (18,6%). Carga tabágica média: fumadores –  $36,4 \pm 20,8$  UMA e ex-fumadores  $36,6 \pm 29,9$ . O exame pletismográfico foi **normal**<sup>8</sup>, tendo sido utilizado o equipamento Masterscreenbody – versão 4.54.09 e o método *single breath*<sup>9</sup>.

Neste grupo de doentes foram determinados os parâmetros  $TL_{CO}$  e  $TL_{CO}/VA$  para avaliação da capacidade de transferência alvéolo-capilar pelo CO.

Os métodos usados para esta avaliação são vários, com as suas vantagens e limitações próprias. A técnica da respiração única (*single breath*), descrita inicialmente por Krogh<sup>10</sup> foi a usada neste trabalho. O doente respira através dum sistema valvular que permite inspirar profundamente uma mistura gasosa, 0,3% de CO e 5 a 10% de hélio (He) de um

mography results, had abnormal alveolar-capillary transfer parameters.

The confirmation of this theory provides an important practical conclusion needed in the study of alveolar-capillary transfer in heavy smokers in order to define the normality of their lung function. In reality, smoking-related pulmonary pathologies do not always present through airways obstruction. In these cases, alveolar-capillary diffusion can be of use in investigating significant alterations<sup>1,2,3,4,5</sup>, including in individuals exposed to passive smoking<sup>6</sup> or young smokers<sup>7</sup>.

### Material and methods

The study was carried out on 194 subjects aged between 20 and 82 years (average  $49.0 \pm 12.0$ ), of whom 138 were male (71.1%), 56 female (28.9%), and 158 smokers (81.4%) and 36 ex-smokers (18.6%). Average tobacco consumption was  $36.4 \pm 20.8$  pack-years in smokers and  $36.6 \pm 29.9$  pack-years in ex-smokers. Plethysmography examination was normal using Masterscreenbody equipment (version 4.54.09) and the single-breath method<sup>9</sup>. This patient group had  $TL_{CO}$  and  $TL_{CO}/VA$  parameters measured to evaluate capacity for alveolar-capillary transfer by CO.

Various methods are used for this analysis and each has its own advantages and limitations. We used the single-breath method, initially described by Krogh<sup>10</sup>. In this procedure the patient breathes through a valve apparatus, allowing deep inhalation of a 0.3% CO and 5-10% He gas mixture, and exhales after a 10-second breath-holding (Fig. 1). Debits are measures using pressure transducers and inhaled and exhaled vo-

As patologias pulmonares relacionadas com o consumo de tabaco nem sempre se revelam pela obstrução das vias aéreas

saco e expira após uma apneia de 10 segundos. (Fig. 1). Os débitos são medidos por transdutores de pressão e os volumes inspirados e expirados são obtidos por integração do sinal de débito no tempo. As fracções alveolares de CO e He são, em regra, medidas numa amostra de gás de 750ml, depois da expiração dos primeiros 750ml, para lavagem do espaço morto das vias aéreas e do aparelho (Fig 2).

Esta técnica baseia-se no facto de que, após inspiração de uma mistura contendo CO, a fracção alveolar, ou pressão de CO, diminui exponencialmente com o tempo de apneia, em que o CO difunde para o sangue e se combina com a hemoglobina, altamente receptiva a este gás. Conhecendo-se a fracção de CO (FA, CO) no início e final do tempo de apneia, torna-se possível calcular a constante de queda exponencial (kCO) da relação

$$F_{A,CO_t} = F_{A,CO_0} \cdot e^{-k_{CO}(t-0)}$$

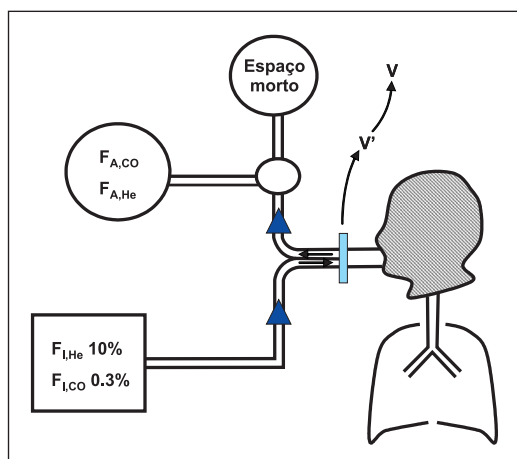
lumes obtained by integration of the debit signal. Alveolar fractions of CO and He are, as a rule, measured in a gas sample of 750ml, following expiration of the first 750ml, for lavage of dead space of airways and equipment. (Fig. 2)

This technique rests on the fact that after inspiration of a mixture containing CO, the alveolar fraction, or CO pressure, diminishes exponentially with the time of breath-holding, where CO diffuses to the blood and combines with haemoglobin, highly receptive to this gas.

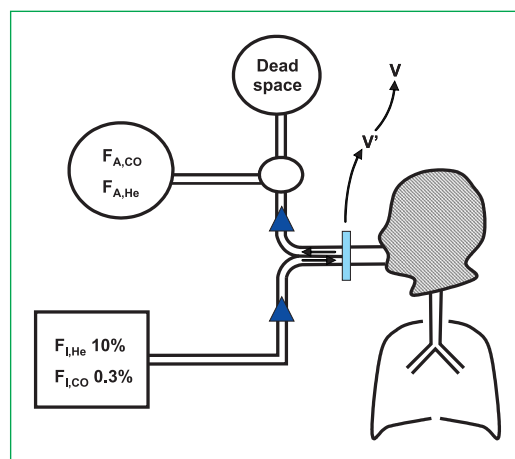
When the CO (FA, CO) fraction is known at the start of the breath-holding period, it becomes possible to calculate the constant of exponential fall (kCO) using the equation

$$F_{A,CO_t} = F_{A,CO_0} \cdot e^{-k_{CO}(t-0)}$$

and derive the value of TLCO<sup>11</sup>.



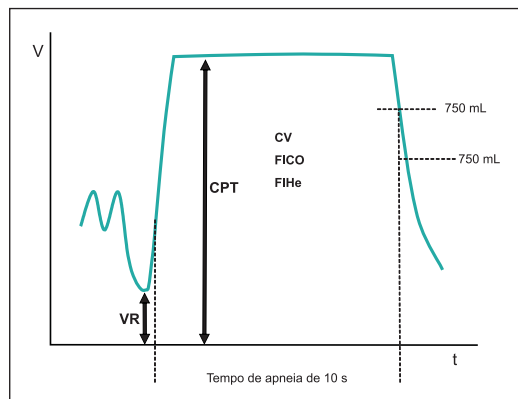
**Fig.1** – Representação esquemática da determinação da capacidade de difusão pelo método *single-breath*. FI,CO = concentração inspiratória de CO; FI,He = concentração inspiratória de hélio; FA,CO = concentração alveolar de CO; FI,He = concentração alveolar de hélio; V' = débito; V = volume



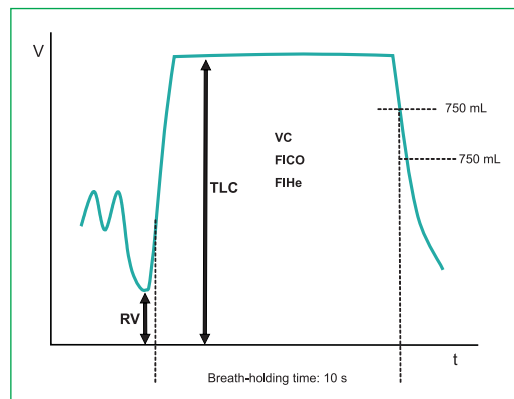
**Fig.1** – A diagram of the single-breath method for determining diffusion capacity. FI,CO = inhaled concentration of CO; FI,He = inhaled concentration of helium; FA,CO = alveolar concentration of CO; FI,He = alveolar concentration of helium; V' = debit; V = volume

## A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA DIFUSÃO ALVÉOLO-CAPILAR, COMO COMPLEMENTO DA PLETISMOGRAFIA, NA AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE FUMADORES

António Paes Cardoso, José Manuel Reis Ferreira, Álvaro Moreira da Silva



**Fig. 2** – Representação espirométrica da manobra para determinar a capacidade de difusão pelo método *single-breath*. Após exalar até ao volume residual (VR), o indivíduo inala uma mistura que contém monóxido de carbono e um gás inerte, até à capacidade pulmonar total (CPT), e retém a respiração, durante pelo menos 10 segundos. Ao exalar, recolhe-se uma amostra de gás alveolar. As fracções de gás alveolar de CO e de gás inerte são, em geral, obtidas numa amostra de 750 ml, a seguir aos primeiros 750 ml, que se desperdiçam, para efectuar a "lavagem" do espaço morto anatómico e do aparelho. CV = Capacidade vital; FI,He = concentração inspiratória de hélio; FI,CO = concentração inspiratória de CO



**Fig. 2** – Spirometry of the single-breath method for determining diffusion capacity. After breathing out to the residual volume (RV), the patient breathes in a mixture containing carbon monoxide and an inert gas to the total lung capacity (TLC) and holds his/her breath for at least 10 seconds. An alveolar air sample is collected on breathing out. The alveolar air fractions of CO and inert gas are usually obtained from a 750 mL sample. The first 750 mL are discarded to clean the anatomical and machine dead space. VC = Vital capacity; FI,He = inhaled concentration of helium; FI,CO = inhaled concentration of CO

e chegar, por um desenvolvimento de equações, ao valor de  $TLCO^{11}$ .

Dos 194 doentes estudados foram considerados como **anormais** os valores de  $TLCO$  e  $TLCO/VA < 80\%$  do valor teórico de referência<sup>12</sup>. Os valores obtidos foram sempre confirmados com duas determinações, intervaladas de 4 minutos. Não foram constatados valores alterados da hemoglobina em exame recente. Foram excluídos todos os doentes cardíacos ou com qualquer outra patologia susceptível de influenciar os resultados. Foram excluídos, igualmente, todos os doentes com profissões ou antecedentes profissionais de risco.

The 194 patients evaluated were considered as abnormal with  $TLCO$  and  $TLCO/VA < 80\%$  of the theoretical reference value<sup>12</sup>. Values derived were always confirmed through two measurements with a 4-minute interval. Alterations in haemoglobin values in recent tests were not taken into consideration. All cardiac patients and those with any other pathologies likely to effect results were excluded from the study, as were patients with a background of employment in risk occupations.

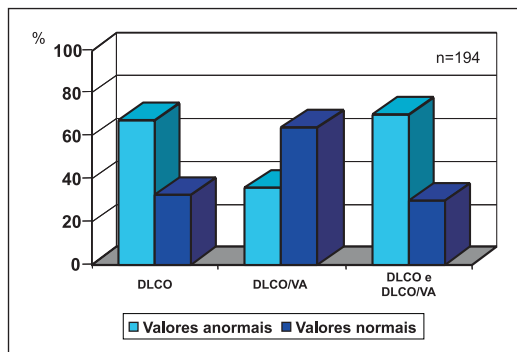


Fig. 3 – Distribuição dos resultados da difusão alvéolo-capilar

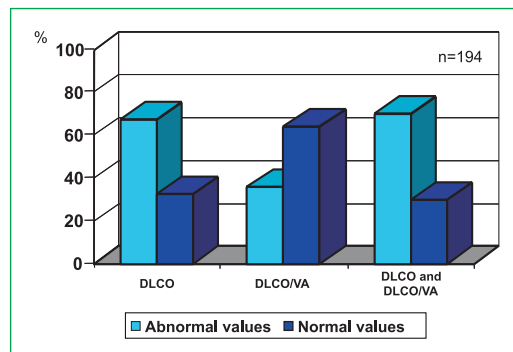


Fig. 3 – Alveolo-capillary diffusion results distribution

### Resultados

Nos 194 casos avaliados com **exames pletismográficos normais**, encontraram-se valores **anormais** para o parâmetro  $TL_{CO}$  em **131 casos (67,5%)** tendo sido **normais** em **63 (32,5%)**. O parâmetro  $TL_{CO}/VA$  foi **anormal** em **70 casos (36,1%)** e **normal** nos restantes **124 (63,9%)**. A **totalidade** de valores **anormais** dos 2 parâmetros  $TL_{CO}$  e  $TL_{CO}/VA$  nos casos descritos foi de **136 (70,1%)** (Fig. 3). No tratamento estatístico da amostra utilizou-se o **teste do qui-quadrado**, aceitando como significativa a diferença, se o valor encontrado –  $p < 0,05$ . No caso presente a diferença encontrada foi significativa –  $p = 0,0001$ . O parâmetro  $TL_{CO}$  mostrou elevada sensibilidade (92,1%) e menor especificidade (49,6%) em oposição ao parâmetro  $TL_{CO}/VA$ . Deste modo, qualquer dos parâmetros referidos foram válidos para a deteção de anormalidade funcional nos fumadores, bem como nos ex-fumadores.

### Discussão

A função principal dos pulmões é estabelecer trocas gasosas entre os tecidos e o ar

### Results

In 194 cases evaluated with normal plethysmography examination, abnormal values for the  $TL_{CO}$  parameter were found in 131 cases (67.5%), with 63 (32.5%) of subjects displaying normal results. The  $TL_{CO}/VA$  parameter was abnormal in 70 cases (36.1%) and normal in the other 124 patients (63.9%). The total number of abnormal values of the two parameters,  $TL_{CO}$  and  $TL_{CO}/VA$ , in the sample group was 136 (70.1%) (Fig. 3). Statistical analysis of the results was undertaken using the chi-square test method with significant difference corresponding to  $p < 0.05$ . Our study found significant difference –  $p = 0.0001$ . The  $TLCO$  parameter showed raised sensitivity (92.1%) and lowered specificity (49.6%), unlike the  $TLCO/VA$  parameter. In this manner, any of the abovementioned parameters were valid for the detection of functional abnormality in smokers and ex-smokers.

### Discussion

The main function of the lungs is to establish gas exchange between the tissues

ambiente, sendo a difusão alvéolo-capilar um dos estádios deste processo de trocas, constituindo uma transferência passiva de gases através da barreira alvéolo-capilar.

Deste modo, a normalidade da ventilação não implica que a verdadeira missão da oxigenação dos tecidos seja cumprida, desde que haja limitações nas etapas de trocas gasosas, perfusão e transporte de  $O_2$ .

Evidencia-se, com efeito, neste trabalho a **limitação** do factor ventilação (exame pletismográfico), quando considerada como garante de uma normalidade fisiopatológica em grandes fumadores.

O teste de difusão alvéolo-capilar é uma poderosa ajuda para detectar anomalias pulmonares, de outro modo imperceptíveis<sup>13,14,15,16</sup>. Incluem-se nestes casos os fumadores recentes<sup>17</sup>.

A diminuição da capacidade de difusão alvéolo-capilar em indivíduos com estudo espirométrico e pletismográfico foi objecto de recente revisão por uma equipa da clínica Mayo, que encontrou nestes indivíduos sobretudo enfisema pulmonar e alterações do interstício pulmonar que, até aí, tinham passado despercebidas<sup>18</sup>.

O método de avaliação usado, na maioria dos casos (*single-breath*), tem vantagens e limitações. As primeiras são a sua simplicidade de execução e a reprodutibilidade de valor da capacidade pulmonar total, que, tal como a  $T_{CO}$  e a  $TL_{CO}/VA$ , variam exponencialmente com a altura<sup>11,19</sup>.

As desvantagens são que a medida da capacidade de difusão se faz a um volume pulmonar não fisiológico e também a dificuldade de certos doentes em cumprir os volumes exigidos para expirar a quantidade necessária de volume – 1,5L (750 ml para lavagem do espaço morto e 750 ml como amostra do gás alveolar), sendo, por vezes, necessário adaptar antecipadamente os vo-

and atmospheric air, with alveolar-capillary diffusion being one stage of this exchange process and consisting of a passive transfer of gasses though the alveolar-capillary barrier.

Thus, normal ventilation does not mean that the real object of tissue oxygenation will be accomplished as there are limits in the stages of gas exchange, perfusion and  $O_2$  transport.

This study has shown that there are limitations in the ventilation factor (plethysmography exam) when regarded as a guarantor of physiopathological normality in heavy smokers.

The alveolar-capillary diffusion test is a powerful tool for the detection of pulmonary anomalies that are imperceptible using other methods<sup>13,14,15,16</sup>. Recent smokers are included in these cases<sup>17</sup>. The reduction in alveolar-capillary diffusion capacity in individuals undergoing spirometry and plethysmography tests was the subject of recent research by a team from the Mayo Clinic, which primarily found pulmonary emphysema and alterations in pulmonary interstice, which, until then, had remained undetected<sup>18</sup>.

The evaluation method utilised, in most cases the single-breath technique, has both advantages and limitations. The former are the procedure's simplicity and the ease of obtaining the total pulmonary capacity value, which varies exponentially with the time, as does  $T_{CO}$  and  $TL_{CO}/VA$ <sup>11,19</sup>.

The disadvantages are that measurement of diffusion capacity is made of a non-physiological pulmonary volume and also difficulties experienced by some patients in producing the necessary amounts for the sample – 1.5 L (750 ml for lavage of dead space and 750 ml for alveolar gas sample). It is some-

---

**O teste de difusão alvéolo-capilar é uma poderosa ajuda para detectar anomalias pulmonares, de outro modo imperceptíveis**

---

**O método de avaliação usado, na maioria dos casos (single-breath), tem vantagens e limitações**

lumes e o tempo de apneia às possibilidades dos doentes. Esta adaptação obriga o teste a perder alguma fiabilidade e reprodutibilidade, principalmente em doentes obstrutivos<sup>11</sup>. Está ainda sujeito a diferentes pontos de variação e de interferência com os resultados<sup>20,21</sup>, como os níveis de hemoglobina ou a presença de carboxi-hemoglobina<sup>22,23</sup>. O método *single breath*, mais aperfeiçoado por Ogilvie<sup>12,24</sup> e pelas normas orientadoras da ERS e ATS, atende a factores que afectam o volume capilar pulmonar, contra-pressão do CO e correcção dos volumes inspirados e expirados no teste.

Graham propôs o método de calculo designado pelo método das “três equações” (DL,CO<sub>SB</sub>-3EQ), que poderá minimizar estes problemas<sup>25</sup>.

Outra limitação é que este método assume como representativa a amostra de ar alveolar colhida como sendo correspondente ao pulmão inteiro.

A amostra de ar expirado só pode ser representativa de todo o pulmão **se não houver alterações da distribuição ventilatória**. No caso positivo, essa amostra pode não representar as zonas de deficiente ventilação alveolar e os resultados obtidos pelo método *single breath* terão uma interpretação limitada.

Outros métodos de avaliação, como o *rebreathing* ou o *intra-breath* poderão, neste caso, estar mais indicados; o mesmo acontece com os doentes que têm uma capacidade vital muito reduzida. A maior limitação do método SB para a obtenção de resultados fiáveis é o volume pulmonar do doente exigido para o teste ser uma capacidade vital > 1,5L. Com volumes pulmonares reduzidos, o parâmetro TL<sub>CO</sub>/VA aumenta, podendo dar interpretações erradas nos doentes restritivos. De qualquer maneira, este método continua a ser considerado o *gold standard* na avaliação da

times necessary to modify volumes and breath-holding times in advance, according to patients' capacities.

This adaptation means the test loses some of its reliability, mainly in patients with obstructive disease<sup>11</sup>. It is also subject to different points of variation and interference with results<sup>20,21</sup>, such as haemoglobin levels or the presence of carboxyhaemoglobin<sup>22,23</sup>. The single-breath method, more developed by Ogilvie<sup>12,24</sup> and by ERS and ATS guidelines, deals with factors affecting pulmonary capillary volume, CO counter-pressure and correction of inspired and expired test volumes. Graham proposed a calculation system known as the three-equation method (DL,CO<sup>SB</sup>-3EQ), which could lessen these difficulties<sup>25</sup>. Another limiting factor is that this method takes a sample of alveolar air as corresponding to the whole lung. The sample of exhaled air can only be representative of the entire lung if there is no alteration in ventilatory distribution. In a positive case, this sample cannot represent the areas of deficient alveolar ventilation and the results obtained from the single-breath method has a limited capacity for interpretation.

Other evaluation methods such as rebreathing or intra-breath could, in this case, be more reliable, as well as in patients with a significantly reduced vital capacity. The key limitation of the single-breath method in deriving reliable results is the pulmonary volume needed from the patient for the > 1.5 L Vital Capacity test. With reduced pulmonary volumes the TLCO/VA parameter increases and can lead to incorrect interpretations in patients with restrictive disease. Nonetheless, this method continues to be regarded as the gold standard for evaluating alveolar-capillary transfer of CO<sup>11</sup>. The repercussions

**A amostra de ar expirado só pode ser representativa de todo o pulmão se não houver alterações da distribuição ventilatória**



transferência alvéolo-capilar pelo CO<sup>11</sup>. As repercussões do tabagismo repercutem-se mais no factor de transferência do que no volume alveolar, razão pela qual alguns autores referem, para este efeito, menos interesse do índice  $D_{CO}/VA$ <sup>26,27</sup>.

Em qualquer condição, e como foi já referido, a avaliação da capacidade de difusão está dependente de numerosos factores, como a concentração da hemoglobina, tensão de O<sub>2</sub> e débito de sangue capilar efectivo, alterações da distribuição ventilatória, que não podem ser ignorados, independentemente dos métodos usados. As alterações da distribuição ventilatória podem, igualmente, originar valores diminuídos da  $TL_{CO}$ . Esta situação poderá ser excluída se  $CPTsb / CPTplet \geq 0,85$ <sup>11</sup>.

Este método de avaliação pode também dar valores menos correctos para a  $TL_{CO}$  por adopção de valores de referência que se baseiam em valores normais da CPT, o que não acontece em doentes restritivos. Este facto é corrigido pela adopção do parâmetro  $TL_{CO}/VA$ .

Outro facto primordial a considerar é que a fracção VA do parâmetro  $DL_{CO}/VA$  corresponde não só ao volume alveolar anatómico, variando com o numero de alvéolos existentes, mas igualmente com o numero de alvéolos funcionantes. Quando o VA está diminuído pode não se tratar apenas de uma amputação **anatômica**, como no caso de uma exérese pulmonar, mas igualmente uma exclusão alveolar por **ineficácia de trocas gasosas**<sup>28,29,30</sup>.

No presente estudo, o facto de todos os doentes terem volumes pulmonares normais, e o valor da relação entre a capacidade total pletismográfica e a capacidade total pelo método *single-breath* ser igual ou superior a 0,85%, exclui os condicionismos anteriormente referidos.

Haverá algum factor mal esclarecido específico da acção do tabaco na transferência

of smoking impact more on the transfer factor than on the alveolar volume, a reason why some authors show a reduced interest in the  $DCO/VA$  index<sup>26,27</sup>.

As we have already mentioned, evaluation of diffusion capacity in any condition is dependent on numerous factors, such as haemoglobin concentration, O<sub>2</sub> pressure and the effective blood capillary debit, and changes in ventilatory distribution, which cannot be overlooked irrespective of methods used. Alterations in ventilatory distribution can also be the cause for reduced  $TLCO$  values. This scenario could be ruled out if  $CPTsb/CPTplet \geq 0.85$ <sup>11</sup>.

This evaluation method can also give less reliable results for  $TLCO$  by adoption of reference values that are based on normal CPT values, which does not occur in patients with restrictive disease. This fact is corrected by the adoption of the  $TLCO/VA$  parameter.

Another essential fact to consider is that the VA fraction of the  $DLCO/VA$  parameter corresponds not only to the anatomic alveolar volume, varying with the number of existing alveoli, but also with the number of functioning alveoli. When VA is diminished it cannot be seen just as an anatomic amputation, as in the case of a pulmonary excision, but also an alveolar exclusion through inefficient gas exchanges<sup>28,29,30</sup>.

In this study, the abovementioned restrictions are ruled out by all patients having normal pulmonary volumes and the relation between total plethysmography capacity and total capacity by the single-breath method being equal to or above 0.85%.

Is there some ill-defined specific factor in relation to the action of tobacco on alveolar-capillary transfer? One possibility could

---

**A avaliação da capacidade de difusão está dependente de numerosos factores, como a concentração da hemoglobina, tensão de O<sub>2</sub> e débito de sangue capilar efectivo**

**A avaliação funcional dos grandes fumadores não fica completa pelo estudo pletismográfico**

alvéolo-capilar? Uma possibilidade seria a redução do leito vascular pulmonar, como há muitos anos foi sugerido no caso dos consumidores de narcóticos<sup>31</sup>.

### Conclusões

O presente estudo pretende demonstrar que a avaliação funcional dos grandes fumadores não fica completa pelo estudo pletismográfico, visto que, apesar da normalidade dos valores obtidos, se comprovou, estatisticamente, que as alterações do factor de transferência alvéolo-capilar pelo CO são frequentes neste tipo de doentes, apesar da normalidade da sua função ventilatória.

O método usado *single breath* tem limitações, principalmente nos doentes restritivos (CV<1,5L) ou pouco colaborantes.

Estas limitações foram ultrapassadas no presente estudo, que apenas **incidiu em doentes com parâmetros pletismográficos normais**. Considerado este facto, bem como a ausência de valores anormais da hemoglobina e de alterações da distribuição ventilatória nos doentes estudados, poderá considerar-se minimizada a influência de factores **não** difusionais nos resultados obtidos (por exemplo, a redução do leito vascular pulmonar) e atribuir potencialmente ao tabaco a redução do factor de transferência alvéolo-capilar.

Comprovou-se que o parâmetro  $DL_{CO}$  é mais sensível e menos específico do que o  $TL_{CO}/VA$ , sendo um método mais adequado ao rastreio, ao contrário do que acontece com o  $TL_{CO}/VA$ , que se mostrou menos sensível e mais específico.

Visto que o factor de transferência alvéolo-capilar de um gás é proporcional à área de trocas gasosas (VA), este parâmetro ( $TL_{CO}/VA$ ) compensa de certo modo a redução

be the reduction of pulmonary-vascular structure, which has been suggested for many years in drug addicts<sup>31</sup>.

### Conclusions

This study aimed to demonstrate that functional evaluation of heavy smokers cannot be made solely through plethysmography examination, as despite the normality of results obtained, it has been statistically proven that alterations in the alveolar-capillary transfer factor by CO are common in these patients, in spite of their normal ventilatory function.

The single-breath method has limitations, primarily in patients with restrictive airways disease (VC<1.5L) or in those who do not fully cooperate in the procedure. These limitations were overcome in our study, which only included patients with normal plethysmography parameters. Taking this fact, as well as the absence of abnormal haemoglobin levels and alterations of ventilatory distribution in the patients studied into account, the influence of non-diffusion factors on the results of this study (e.g. the reduction in pulmonary vascular structure) can be considered minimised, while the key role of tobacco in reducing the alveolar-capillary transfer factor is easy to establish.

It was proved that the  $DLCO$  parameter is more sensitive and less specific than the  $TLCO/VA$  coefficient, and a more appropriate investigative tool, in contrast to  $TLCO/VA$ , which was shown to be less sensitive and more specific.

Given that the alveolar-capillary transfer factor of a gas is proportional to the area of gas exchange (VA), the  $TLCO/VA$  coefficient compensates to some degree for the

dessa área, não apenas numa visão **anatômica**, mas igualmente de limitação funcional dos alvéolos.

Este estudo pretende ter uma finalidade eminentemente prática no rastreio de alterações da função respiratória de causa tabágica, alertando para a limitação dos dados ventilatórios na definição de **normalidade**.

A sensibilidade na detecção de **anormalidade** poderá, igualmente, ter um papel na detecção precoce da DPOC.

reduction in this area, not just from an anatomical viewpoint but also in functional limitation of the alveoli. This study set out to have a highly practical goal in investigation of alterations in respiratory function due to smoking, warning of the limitations of ventilatory data in definition of normality. Awareness of detection of abnormality could also play an important role in the early detection of DPOC.

## Bibliografia / Bibliography

1. Fregonese, L, Van Veen, HPA, Sterk, PJ, Stolk, J. Ventilation inhomogeneity in  $\alpha$ 1-antitrypsin-deficient emphysema. *European Respiratory Journal* 2006; 28(2):323-9.
2. Sherrill, DL, Enright, PL, Kaltenborn, WT, Lebowitz, MD. Predictors of longitudinal change in diffusing capacity over 8 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160(6):1883-7.
3. Cotton, DJ. Nonuniformity of diffusing capacity from small alveolar gas samples is increased in smokers. *Canadian Respiratory Journal* 1998; 5(2):101-8.
4. Neas, LM, Schwartz, J. The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 153(2):656-64.
5. Viegi, G, Paoletti, P, Carrozzi, L, Baldacci, S, Modena, P, Pedreschi, M, Di Pede, F, Mammini, U, Giuntini, C. CO diffusing capacity in a general population sample: Relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respiration* 1993; 60(3):155-61.
6. Rizzi, M, Sergi, M, Andreoli, A, Pecis, M, Bruschi, C, Fanfulla, F. Environmental tobacco smoke may induce early lung damage in healthy male adolescents. *Chest*, 2004; 125(4):1387-93.
7. Popović-Grič, S, Pavčić, F, Bicanija, V. The effect of cigarette smoking on pulmonary diffusing capacity in asymptomatic smokers [Utjecaj pušenja cigareta na difuzijski kapacitet pluća u asimptomatskih pušaca]. *Liječnički Vjesnik* 1992; 114(5-8):118-21.
8. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF e Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. Série ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING. Editada por V. Brusasco, R. Crapo e G. Viegi N.º 5 da série *Eur Respir J* 2005; 26:948-68.
9. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R e Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Série ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING. Editada por V. Brusasco, R. Crapo e G. Viegi Numero 4 da série *Eur Respir J* 2005; 26:720-35.
10. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol (Lond)* 1914; 49:271-300.
11. Horstman M, Mertens F, Stam H. Transfer factor for carbon monoxide. *Eur Respir Mon* 2005; 31:127-45.
12. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, 41-52.
13. Welle, I, Bakke, PS, Eide, GE, Fagerhol, MK, Omenaas, E, Gulsvik, A. Increased circulating levels of  $\alpha$ 1-antitrypsin and calprotectin are associated with reduced gas diffusion in the lungs. *European Respiratory Journal* 2001; 17(6):1105-11.

14. Cowie, RL. The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. *Chest* 1998; 113(2):340-3.
15. Lloyd, MH, Gauld, S, Copland, I, Soutar, CA. Epidemiological study of the lung function of workers at a factory manufacturing Polyvinylchloride. *British Journal of Industrial Medicine* 1984; 41(3):328-33.
16. Weiss, RD, Tilles, DS, Goldenheim, PD, Mirin, SM. Decreased single breath carbon monoxide diffusing capacity in cocaine freebase smokers. *Drug and Alcohol Dependence* 1987; 19(3):271-6.
17. Wright, PE, Sheller, JR. What is the meaning of an isolated reduction in single breath diffusing capacity for carbon monoxide? Results of record analysis and literature review. *Respiratory Care* 1988; 33(5):333-40.
18. Aduen, JF, Zisman, DA, Mobin, SI, Venegas, C, Alvarez, F, Biewend, M, Jolles, HI, Keller, CA. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: Implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82(1):48-54.
19. Pesola, GR, Magari, RT, Dartey-Hayford, S, Coelho-D'Costa, V, Chinchilli, VM. Total lung capacity: Single breath methane dilution versus plethysmography in Normals. *Respirology* 2007; 12(2):291-4.
20. Neder, JA, Andreoni, S, Peres, C, Nery, LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1999; 32(6):729-37.
21. Viegli, G, Baldi, S, Begliomini, E, Ferdeghini, EM, Pistelli, F. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: Effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. *Respiration* 1998; 65(1):56-62.
22. Graham, BL, Mink, JT, Cotton, DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165(11):1504-10.
23. Gulsvik, A, Bakke, P, Humerfelt, S, Omenaas, E, Tosteson, T, Weiss, ST, Speizer, FE. Single breath transfer factor for carbon monoxide in an asymptomatic population of never smokers. *Thorax* 1992; 47(3):167-73.
24. ATS Single Breath Carbon Monoxide Diffusion Capacity (Transfer Factor) Recommendation for a Standard Technique. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 152:2815-98.
25. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Improved Accuracy and Precision of Single Breath CO Diffusion Capacity Measurements. *J Appl Physiol* 1981; 51:1306-13.
26. Yang, SC. Pulmonary diffusing capacity in normal smoking Chinese. *Journal of the Formosan Medical Association (Taiwan yi zhi)* 1993; 92(Supl 2):S61-8.
27. Watson, A, Joyce, H, Hopper, L, Pride, NB. Influence of smoking habits on change in carbon monoxide transfer factor over 10 years in middle aged men. *Thorax* 1993; 48(2):119-24.
28. Newth CJ, Cotton DJ, Nadel JA. Pulmonary diffusion capacity measured at multiple intervals during a single exhalation. *J Appl Physiol* 1977; 43:617-25.
29. Cotton DJ, Prabhu MB, Mink JT, Graham DL. Effect of ventilation inhomogeneity on "intra-breath" measurements of diffusion capacity in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993; 75:927-32.
30. Huang YCT, O'Brien SR, MacIntyre NR. Intra-breath diffusion capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest* 2002; 122:177-85.
31. Thomashow, D, Summer, WR, Soine, J. Lung disease in reformed drug addicts: diagnostic and physiologic correlations. *Johns Hopkins Medical Journal* 1977; 141(1):1-8.