

Artigo de Revisão de Literatura

Caracterização da resposta ao broncodilatador em indivíduos asmáticos

Characterization of bronchodilator response in asthmatic patients

Vanuza Daniel¹, Victorina dos Santos¹, Raquel Barros^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, vanuzadaniel3174@esscvp.eu, victorinasantos3182@esscvp.eu, rbarros@esscvp.eu

² Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital Pulido Valente, Serviço de Pneumologia, Unidade de Fisiopatologia Respiratória, 1769-001, Lisboa, rbarros@esscvp.eu

A asma é caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas que promove uma limitação variável do débito aéreo. A terapêutica broncodilatadora constitui a base do tratamento da asma. As provas funcionais respiratórias desempenham um papel preponderante na avaliação dos efeitos desta terapêutica, porque é através destas que o clínico quantifica objetivamente qual o seu efeito nas vias aéreas.

O objetivo do presente artigo é avaliar através da análise da literatura a importância da avaliação funcional respiratória para a caracterização da resposta ao broncodilatador em crianças e adultos asmáticos.

Em crianças asmáticas os parâmetros volume expiratório máximo no 1.º segundo (FEV₁) e capacidade vital forçada (FVC) revelaram modificar-se significativamente com a administração do broncodilatador, confirmando assim a sua importância para a caracterização da resposta a este fármaco. Existem na literatura investigações que destacaram outros parâmetros para esta finalidade, tais como a resistência específica das vias aéreas (sRaw) e as variáveis obtidas por oscilometria de impulso, e que constatarem que estes apresentam elevada capacidade discriminatória entre respondedores e não respondedores. Também nos adultos, para além de ser reconhecida a importância do FEV₁ e da FVC, salienta-se a importância de outros parâmetros para a caracterização da resposta ao broncodilatador, nomeadamente os volumes pulmonares não mobilizáveis e os parâmetros caracterizadores da resistência das vias aéreas obtidos por pletismografia corporal total.

Devem ser consideradas variáveis que forneçam informações sobre aspetos distintos da dinâmica pulmonar, para que desta forma se otimize o valor das provas funcionais respiratórias em identificar corretamente a resposta à terapêutica broncodilatadora.

Asthma is characterized by chronic inflammation of the airways that promotes a variable airflow limitation. Bronchodilator therapy is the basis of asthma treatment. Respiratory functional tests play a predominant role in the evaluation of the effects of this type of therapy, since the clinician can objectively quantify their effect on the airways.

The aim of the present article is to characterize through the literature review the importance of functional respiratory evaluation for the characterization of bronchodilator response in children and adults with asthma.

In asthmatic children, the spirometric parameters, maximal expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) changed significantly with the administration of the bronchodilator, confirming its importance for the characterization of the response to this type of drug. There are investigations in the literature that have highlighted other parameters for this purpose, such as specific airway resistance (sRaw) and the variables obtained by impulse oscillometry, that have a high discriminatory capacity to differentiate responders from non-responders. Also in adults besides being recognized the importance of FEV₁ and FVC, emphasized the importance of other parameters for the characterization of bronchodilator response, such as the non-mobilizable lung volumes and the parameters that characterize the airway resistance obtained by whole body plethysmography.

Variables that provide information about other aspects of pulmonary dynamics should be considered to improve the ability of respiratory function tests to correctly identify the response to bronchodilator therapy.

PALAVRAS-CHAVE: Asma; broncodilatação; espirometria; pletismografia corporal total; oscilometria de impulso.

KEY WORDS: Asthma; bronchodilation; spirometry; whole body plethysmography; impulse oscillometry.

Submetido em 27 janeiro 2017; Aceite em 7 março 2017; Publicado em 31 março 2017.

* **Correspondência:** Raquel Barros.

Morada: 1350-125, Lisboa, Av. Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** rbarros@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

De acordo com o Global Initiative for Asthma (GINA) em 2016,¹ a asma é definida como uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas. As manifestações clínicas mais frequentes são os sibilos ou pieira, a dispneia, a opressão torácica, a tosse e a presença de limitação variável do débito aéreo. Esses episódios são frequentemente desencadeados por fatores como o exercício, a exposição a alérgenos, as alterações meteorológicas ou as infecções respiratórias virais. Os sintomas e a limitação do débito aéreo podem reverter-se espontaneamente ou em resposta à medicação broncodilatadora^{1,2}.

A asma está geralmente associada à presença de hiperreatividade das vias aéreas (a estímulos diretos ou indiretos) e inflamação. Estas características geralmente persistem, mesmo na ausência de sintomas ou limitação do débito aéreo, porém podem ser controladas através da terapêutica¹. A gravidade da asma e a sua classificação é determinada pelo grau de inflamação e de broncospasmo, assim como pela intensidade dos fenómenos de *remodeling* que ocorrem nas vias aéreas^{3,4}. Nesta patologia durante a fase aguda ocorre uma diminuição do calibre do lúmen das vias aéreas devido à contração do músculo liso, edema da mucosa e acumulação de muco, que promovem a presença de obstrução brônquica⁵.

A terapêutica broncodilatadora por via inalatória constitui a base do tratamento das doenças obstrutivas, nomeadamente da asma⁶. As provas funcionais respiratórias desempenham um papel preponderante na avaliação dos efeitos deste tipo de terapêutica, uma vez que é através da realização destas que o clínico pode quantificar objetivamente qual o seu efeito nas vias aéreas. A espirometria permite detetar a presença de obstrução das vias aéreas, classificar o seu grau de gravidade e ainda avaliar a resposta à administração de broncodilatadores. A sua realização fornece indicações importantes sobre a capacidade ventilatória, deteta alterações ainda em fase assintomática, e a sua utilização é recomendada para todos os indivíduos com suspeita de asma para confirmação do diagnóstico mediante a presença de obstrução das vias aéreas^{3,7,8}.

A avaliação da hiperreatividade brônquica consiste na realização de provas funcionais respiratórias dirigidas ao estudo das vias aéreas antes e depois da aplicação de uma substância farmacológica ou de um alérgeno específico – Prova de provocação inalatória. Esta é utilizada para avaliar alterações na reatividade brônquica ou quantificar a sua gravidade, contribuindo desta forma para o diagnóstico de asma em indivíduos com obstrução variável das vias aéreas⁹.

Em indivíduos asmáticos a capacidade expiratória encontra-se diminuída devido à limitação do débito aéreo, pelo que pode surgir hiperinsuflação pulmonar¹⁰. Devido à possível presença de hiperinsuflação pulmonar nestes indivíduos, a realização de pletismografia corporal total adquire uma grande importância quer na sua deteção quer para a perceção da modificação dos volumes pulmonares não mobilizáveis após a administração da terapêutica broncodilatadora. A pletismografia corporal e total e a oscilometria de impulso permitem também determinar os parâmetros caracterizadores da resistência das vias aéreas, e uma vez que na asma existe uma limitação variável do débito aéreo¹, a determinação deste tipo de variáveis e a resposta das mesmas à terapêutica broncodilatadora fornece informações relevantes para o diagnóstico e monitorização desta doença.

Para além da evolução temporal dos parâmetros funcionais respiratórios, no dia em que é realizada a avaliação funcional respiratória, caso exista a presença de alteração ventilatória do tipo obstrutivo, é administrado um fármaco broncodilatador e é posteriormente caracterizada a resposta ao mesmo, sendo esta informação uma mais-valia no contexto de asma. Atualmente os parâmetros mais comumente usados para esta finalidade são o volume

expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁) e a capacidade vital forçada (FVC) porém podem ser consideradas/valorizadas outras variáveis provenientes das várias técnicas funcionais respiratórias existentes além da espirometria.

O objetivo do presente artigo é avaliar através da análise da literatura a importância da avaliação funcional respiratória para a caracterização da resposta ao broncodilatador em crianças e adultos asmáticos.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA ASMA

A fisiopatologia da asma é bastante complexa e envolve alterações fisiopatológicas como a inflamação das vias aéreas, a obstrução variável do débito aéreo e a hiperreatividade brônquica. Este processo é desencadeado pela ativação nas vias aéreas dos mediadores provenientes dos eosinófilos, linfócitos T, mastócitos e células epiteliais do tecido brônquico^{2,3,5}.

Os eosinófilos estão quase constantemente presentes de forma exuberante nas vias aéreas do indivíduo asmático. O número total de eosinófilos circulantes está correlacionado com a hiperreatividade brônquica e com a gravidade da asma^{2,5}. A ativação dos linfócitos T promove a libertação de citocinas, que provocam a diminuição do diâmetro do lúmen das vias aéreas devido à inflamação da mucosa brônquica e ao aumento da produção de muco. Com a ativação dos mastócitos ocorre a libertação de histamina que provoca uma rápida broncoconstrição, vasodilatação com formação de edema e aumento da secreção de muco nos brônquios⁵. A hipersecreção, o edema e a broncoconstrição são os fatores responsáveis pela obstrução brônquica e causam grandes alterações na dinâmica respiratória dos indivíduos asmáticos.

As células epiteliais constituem uma barreira de imunidade natural que protege o músculo liso, regula o transporte de fluidos nas vias aéreas e a produção de muco. Em indivíduos com asma persistente o epitélio encontra-se danificado devido ao processo inflamatório e proliferação celular, que leva ao *remodeling* das vias aéreas, sendo este o responsável pela deterioração da função pulmonar associada à cronicidade da asma⁵.

TERAPÊUTICA BRONCODILATADORA E MECANISMO DE AÇÃO

A terapêutica broncodilatadora é uma das bases do tratamento da asma, sendo a via inalatória atualmente reconhecida como via de eleição para a sua administração devido à ação direta nas vias aéreas e à menor incidência de efeitos adversos^{6,11}. Existem múltiplos fármacos utilizados para promover a broncodilatação em doentes asmáticos, contudo no presente artigo vão apenas abordar-se os mais utilizados, nomeadamente os β 2-agonistas, os anticolinérgicos e os corticosteroides inalados.

Os β 2-agonistas são um grupo de fármacos estimulantes adrenérgicos seletivos para os recetores β 2, cuja ação produz o relaxamento do músculo liso brônquico, a inibição da libertação de espasmogénios endógenos, o aumento da depuração ciliar, a estabilização da membrana dos mastócitos e a estimulação dos músculos esqueléticos. Estão divididos em dois grupos: β 2-agonistas de curta ação que têm início de ação rápido (5-15 minutos) e uma duração de quatro a seis horas, e β 2-agonistas de ação prolongada em que alguns têm um início de ação rápido (cinco minutos) e outros têm um início de ação mais lento (15 a 30 minutos) e têm uma duração de 12 ou 24 horas^{1,2,6,12-14}.

Os anticolinérgicos são fármacos que bloqueiam o sistema parassimpático, atuando diretamente sobre os recetores muscarínicos (recetores da acetilcolina) induzindo a broncodilatação. Estes fármacos diminuem o tônus do músculo liso, reduzem as secreções sem aumentar a sua viscosidade e contribuem para a redução da inflamação e do processo de *remodeling* das vias aéreas. Estes efeitos podem contribuir para um atraso na progressão do declínio da função pulmonar. Estão divididos em dois grupos: anticolinérgicos de curta ação que têm um início de ação rápido (cinco-15 minutos) e têm uma duração de quatro a seis horas e anticolinérgicos de ação prolongada que têm um início de ação rápido (cinco-15 minutos) e têm uma duração de 12 ou 24 horas^{2,6,13,14}.

Os corticosteróides inalados são o tratamento mais eficaz para o controlo da asma a longo prazo, têm uma importante ação anti-inflamatória e também efeito broncodilatador, por aumentarem a ação dos recetores β 2. São geralmente administrados de forma combinada com os β 2-agonistas, reduzindo assim a produção e hipersecreção de muco e a hiperreatividade brônquica, o que previne e reverte o *remodeling* das vias aéreas^{2,6,14,15}.

PROVAS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIAS E RESPOSTA AO BRONCODILATADOR EM CRIANÇAS ASMÁTICAS

A avaliação da resposta à terapêutica broncodilatadora é um importante instrumento no diagnóstico e monitorização de doenças pulmonares obstrutivas, nomeadamente da asma⁶. Na presente revisão de literatura foram selecionados estudos que analisaram quais os parâmetros funcionais respiratórios que melhor caracterizam a resposta ao broncodilatador, ou seja, quais os que mais se modificam após a inalação do fármaco broncodilatador. Os parâmetros mais frequentemente considerados para esta avaliação são obtidos por espirometria (FEV_1 e FVC), todavia existem na literatura investigações que valorizaram outros parâmetros além destes, ou seja, variáveis determinadas por outras técnicas funcionais respiratórias.

O estudo realizado por Bauer e colegas¹⁶ incluiu uma amostra de 145 indivíduos com idades compreendidas entre os seis e os 18 anos com diagnóstico de asma ligeira a moderada. A investigação teve como objetivo avaliar a resposta ao broncodilatador após broncospasmo induzido por metacolina. Após a execução de uma espirometria basal, todos os indivíduos foram submetidos à prova de broncoconstrição com metacolina. Após uma queda superior ou igual a 20% do FEV_1 relativamente ao basal foi administrado o salbutamol e após 15 minutos foi realizada nova espirometria para avaliar a resposta dos parâmetros FEV_1 e FVC. Comparativamente aos valores obtidos após a prova de broncoconstrição com metacolina, verificou-se que depois da administração do broncodilatador ocorreu um aumento médio de 22% no FEV_1 e de 12,2% na FVC.

Os resultados do estudo destes autores¹⁶ permitiram constatar a importância dos parâmetros espirométricos na avaliação da resposta ao broncodilatador, mesmo na sequência de um broncospasmo induzido por via farmacológica. Na investigação apenas foram tidas em consideração variáveis espirométricas, sendo que estas melhoraram de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com a administração do fármaco broncodilatador. Contudo seria interessante ter-se percebido qual o comportamento de outro tipo de variáveis, nomeadamente os volumes pulmonares não mobilizáveis e os parâmetros caracterizadores da resistência das vias aéreas no contexto desta metodologia. Porém não foram aplicadas outras técnicas de função respiratória além da espirometria.

Apesar da espirometria ser a técnica mais disseminada no

contexto funcional respiratório, a realização de outras técnicas é bastante importante sobretudo em crianças. Para além destas técnicas fornecerem informações distintas e complementares àquelas que são obtidas por espirometria, as crianças têm muitas vezes dificuldade em colaborar na realização da espirometria devido ao facto desta exigir uma manobra expiratória forçada. Esta condição não é exigida por outras técnicas que permitem obter mais facilmente e mais fidedignamente resultados neste grupo particular de indivíduos.

O estudo realizado por Nielsen e Bisgaard¹⁷ incluiu uma amostra de 92 crianças, com idades compreendidas entre os dois e os cinco anos. As crianças foram divididas em dois grupos: 37 no grupo de controlo (crianças saudáveis, sem qualquer doença pulmonar prévia, sintomas atópicos, atopia em parentes de primeiro grau, e sem fumadores em casa) e 55 no grupo da asma. A investigação teve como objetivo quantificar e comparar a capacidade de resposta ao broncodilatador nos dois grupos, e ainda comparar a capacidade discriminatória para cada um dos parâmetros funcionais respiratórios avaliados, nomeadamente a resistência específica das vias aéreas (sRaw) medida por pletismografia corporal total, a resistência respiratória medida pela técnica da oclusão intermitente (Rint) e a resistência respiratória e a reactância a 5 Hz (Rrs5 e Xrs5, respetivamente) determinadas por oscilometria de impulso. Todas as técnicas foram realizadas no início e após 20 minutos da administração de terbutalina.

Comparativamente aos valores basais, após a administração do broncodilatador no grupo das crianças asmáticas verificou-se uma redução de 50% na sRaw, de 28% na Rint, de 17% na Rrs5 e um aumento de 26% na Xrs5. Relativamente às crianças do grupo de controlo ocorreu uma redução de 16% na sRaw, 13% na Rint, de 6% na Rrs5 e um aumento de 9% na Xrs5. Com base nos resultados obtidos, os autores constataram que a sRaw teve a melhor capacidade discriminatória, seguida da Rrs5, Rint e Xrs5. A sRaw apresentou uma sensibilidade de 66%, uma especificidade de 81%, um valor preditivo positivo de 84% e um valor preditivo negativo de 61%; a Rrs5 apresentou uma sensibilidade de 76%, uma especificidade de 65%, um valor preditivo positivo de 76% e um valor preditivo negativo de 65%; a Rint apresentou uma sensibilidade de 58%, uma especificidade de 70%, um valor preditivo positivo de 74% e um valor preditivo negativo de 53% e a Xrs5 apresentou uma sensibilidade de 33%, uma especificidade de 89%, um valor preditivo positivo de 82% e um valor preditivo negativo de 47%¹⁷.

Desta investigação¹⁷ é importante destacar dois aspetos. Um deles prende-se com o facto dos parâmetros considerados terem a capacidade de detetar uma resposta positiva ao broncodilatador em crianças asmáticas e também alguns destes, nomeadamente a sRaw e a Rint, detetarem ainda respostas positivas em crianças do grupo de controlo. Tal pode eventualmente significar que a determinação destes parâmetros mesmo em crianças sem suspeita de asma pode fornecer informações importantes no respeitante ao comportamento das vias aéreas. O outro aspeto está relacionado com o tipo de variáveis consideradas. Nesta investigação foram considerados parâmetros que são distintos daqueles que são usualmente ponderados para caracterizar a resposta ao broncodilatador (FEV₁ e FVC), e através dos resultados apresentados constatou-se que estes têm uma elevada capacidade discriminatória, pelo que devem ser tidos em consideração para uma correta classificação da resposta a este tipo de fármaco.

A investigação de Olagübel e colegas¹⁸ incluiu uma amostra de 36 crianças, com idades entre os três e os seis anos, com diagnóstico de asma e teve como objetivo avaliar a resposta à administração de salbutamol por oscilometria de impulso, pletismografia corporal total e por espirometria e ainda verificar a existência de correlação entre as três técnicas. Após a administração do broncodilatador verificaram-se melhorias estatisticamente significativas ($p < 0,05$) em todos os parâmetros avaliados, tendo ocorrido uma redução da R5rs de 16,9%, da R20rs de 10,8% e da sRaw de 45% e um aumento de 7,6% do FEV₁ e de 25,1% da X5rs. Nos valores basais, observou-se um grau de correlação entre os resultados por oscilometria de impulso e a sRaw ($p = 0,006$, $R = 0,49$ para R5rs) e o FEV₁ ($p = 0,006$, $R = -0,51$ para R5rs e $p = 0,015$, $R = -0,46$ para R20rs). Após a administração do broncodilatador constatou-se que as variáveis R5rs e R20rs correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com a sRaw ($p = 0,002$, $R = 0,54$ e $p = 0,045$, $R = 0,37$, respetivamente) e com o FEV₁ ($p < 0,001$, $R = -0,63$ e R5rs, $p < 0,001$ respetivamente). O parâmetro X5rs correlacionou-se com o FEV₁ ($p = 0,004$, $R = 0,54$). Segundo os autores do estudo a falta de graus mais elevados de correlação entre a resposta ao broncodilatador induzida pelo salbutamol registada entre as três técnicas pode ser atribuída ao facto destas técnicas avaliarem aspetos distintos da dinâmica pulmonar.

Os resultados obtidos por estes autores¹⁸ corroboram os apresentados por Nielsen e Bisgaard¹⁷, uma vez que as variáveis obtidas por oscilometria de impulso (R5rs, R20rs e X5rs) e por pletismografia corporal total (sRaw)

modificaram-se de forma estatisticamente significativa com a administração do fármaco broncodilatador. A análise dos valores percentuais de modificação permitiu verificar que os parâmetros antes mencionados sofreram alterações mais expressivas do que as ocorridas no FEV₁, o que destaca a importância destas variáveis para a caracterização da resposta ao broncodilatador, não em substituição dos parâmetros clássicos utilizados para esta finalidade mas sim em sua complementaridade. Outro aspeto que favorece o que foi previamente referido é a existência de correlações estatisticamente significativas entre as variáveis obtidas pelas três técnicas.

No estudo de Shin e colegas¹⁹ que incluiu uma amostra de 59 indivíduos em idade pré-escolar (dois a seis anos) e que foi dividida em grupo de controlo (29 crianças) e grupo com diagnóstico de asma (30 crianças), também se verificou que os parâmetros obtidos por oscilometria de impulso sofreram maiores modificações que os parâmetros obtidos por espirometria, exceto no débito expiratório forçado intermédio (FEF_{25%-75%}). Na investigação destes autores, após a administração do broncodilatador verificou-se um aumento do FEV₁ de 11,6%, da FVC de 9,5%, do FEF_{25%-75%} de 30,3% e da Xrs5 de 52,9% e uma redução da Rrs5 de 24,1% no grupo de crianças asmáticas e um aumento do FEV₁ de 2,4%, da FVC de 0,8%, do FEF_{25%-75%} de 14,0% e da Xrs5 de 15,2% e uma redução da Rrs5 de 15,5% no grupo de controlo.

PROVAS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIAS E RESPOSTA AO BRONCODILATADOR EM ADULTOS ASMÁTICOS

O estudo realizado por Razi e colegas²⁰ incluiu uma amostra de 82 indivíduos jovens adultos (idade ≤35 anos) e 56 indivíduos adultos (idade ≥50 anos) com diagnóstico de asma persistente grave e teve como objetivo avaliar a diferença na resposta ao broncodilatador entre os dois grupos etários com base nos critérios espirométricos (FEV₁). Os resultados da investigação revelaram um aumento do FEV₁ de 38,3% nos jovens adultos e de 35,4% nos adultos, não sendo as diferenças percentuais entre os grupos estatisticamente significativas ($p>0,05$).

Os resultados apresentados pelos referidos autores²⁰ demonstraram a existência de uma boa resposta ao broncodilatador em ambos os grupos, o que indica que o FEV₁ é um bom parâmetro para a caracterização da resposta a este tipo de terapêutica em adultos asmáticos independentemente da idade. Contudo, uma outra investigação realizada por Bellia e colegas²¹, onde a

população em estudo também eram indivíduos jovens e idosos asmáticos, relatou que o envelhecimento está associado a uma importante redução na resposta ao broncodilatador.

Chhabra e Bhatnagar²² desenvolveram um estudo que incluiu 133 indivíduos com asma e que teve como objetivo avaliar a resposta ao broncodilatador através de parâmetros espirométricos. Cada indivíduo realizou uma espirometria antes e 20 minutos após a administração de salbutamol. Os resultados obtidos revelaram um aumento médio de 10,7% e 307 mL no FEV₁ e de 9,0% e 296 mL na FVC. Os autores consideraram que houve uma boa resposta nos parâmetros avaliados, contudo foi o FEV₁ que registou modificações num maior número de indivíduos, pois este parâmetro melhorou em 66% dos indivíduos da amostra enquanto a melhoria da FVC ocorreu em 60,2%.

A investigação destes autores²² obteve resultados semelhantes aos apresentados por Razi e colegas²⁰ no sentido em que o FEV₁ se modificou de forma estatisticamente significativa ($p<0,05$) com a administração do broncodilatador, e permitiu ainda perceber que também a FVC teve um aumento estatisticamente significativo ($p<0,05$), variável que não foi considerada pelo estudo anteriormente apresentado. Porém é importante ressaltar o facto de os valores percentuais de melhoria no FEV₁ serem bastante inferiores aos verificados no estudo de Razi e colegas²⁰. Tal é provavelmente devido às diferenças nas características da amostra, pois num dos estudos²⁰ apenas foram incluídos indivíduos com asma grave, ou seja, possuíam FEV₁ muito reduzido, o que muitas vezes acarreta uma resposta broncodilatadora mais exuberante.

Tal como já foi antes mencionado, os indivíduos asmáticos podem desenvolver hiperinsuflação pulmonar¹⁰ pelo que a análise da resposta dos volumes não mobilizáveis à administração de terapêutica broncodilatadora é bastante importante, uma vez que são estes os parâmetros que permitem detetar e caracterizar a presença de hiperinsuflação pulmonar e consequentemente fornecer informações acerca da possível desinsuflação pulmonar subordinada à toma da medicação.

Azevedo e colegas²³ realizaram uma investigação que incluiu uma amostra de 43 indivíduos diagnosticados com asma persistente, que foi dividida em dois grupos de acordo com o FEV₁ basal: grupo com obstrução moderada das vias aéreas (20 indivíduos) e grupo com obstrução grave das vias aéreas (23 indivíduos). Todos os sujeitos efetuaram espirometria e pletismografia corporal total

antes e 15 minutos depois da administração de salbutamol. No que concerne ao grupo da obstrução moderada das vias aéreas após o broncodilatador, constatou-se um aumento da capacidade vital (VC) de 8,8%, da capacidade inspiratória (IC) de 160 ml, da FVC de 8,8%, do FEV₁ de 10,7% e da capacidade pulmonar total (TLC) de 3,4% e uma redução do volume residual (RV) de 7,9% e da relação RV/TLC de 7,1%. As modificações na TLC, relação RV/TLC e RV não foram estatisticamente significativas ($p > 0,05$). No respeitante ao grupo da obstrução grave verificou-se um aumento da VC de 9,2%, da IC de 200 ml, da FVC de 11,1%, do FEV₁ de 12,0% e da TLC de 3% e uma redução do RV de 10,4% e da relação RV/TLC de 13,8%. Apenas modificações na TLC não adquiriram significado estatístico ($p > 0,05$).

Os resultados provenientes desta investigação²³ demonstraram que a avaliação da resposta à terapêutica broncodilatadora dos volumes pulmonares não mobilizáveis é sobretudo importante nos indivíduos asmáticos que apresentem valores mais reduzidos de FEV₁ (obstrução das vias aéreas com maior gravidade). O facto de ter sido apenas no grupo com obstrução brônquica grave que se relataram diferenças estatisticamente significativas na relação RV/TLC e RV é indicativo de que os indivíduos com valores mais reduzidos de FEV₁ apresentavam valores mais elevados dos volumes pulmonares não mobilizáveis, o que é sugestivo da possível presença de hiperinsuflação pulmonar (tendo esta sido reduzida com a administração do broncodilatador). Desta forma, para além da análise dos parâmetros espirométricos habitualmente considerados para caracterizar a resposta ao broncodilatador, também a valorização dos parâmetros caracterizadores dos volumes pulmonares não mobilizáveis representa uma mais-valia.

Tavares e Castro²⁴ na sua investigação incluíram uma amostra de 100 indivíduos com diagnóstico de asma, que foram divididos em dois grupos mediante a presença ou ausência de resposta ao broncodilatador segundo os critérios American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS) - aumento do FEV₁ ou FVC $\geq 12\%$ e 200 ml. O estudo teve como objetivo determinar se as alterações em outros parâmetros da função pulmonar além do FEV₁ e do FVC detetam respostas significativas ao broncodilatador. Todos os elementos da amostra efetuaram espirometria e pletismografia corporal total antes e depois da administração de salbutamol. No grupo sem resposta positiva ao broncodilatador verificou-se um aumento da FVC de 1,4%, do FEV₁ de 3,9%, do FEF_{25%-75%} de 5,3%, da TLC de 0,1% e da sGaw de 28,7% e a redução do RV de 27,7% e da Raw de 28,7%. No grupo com resposta positiva ao broncodilatador ocorreu um aumento de 10,8%

na FVC, de 18,5% no FEV₁, de 39,4% do FEF_{25%-75%}, de 1% na TLC e de 65,4% na sGaw e uma redução de 7,2% no RV e de 30,3% na Raw. Os autores concluíram que os resultados mais precisos na predição de uma resposta significativa ao broncodilatador verificaram-se no FEF_{25%-75%} ($\geq 0,087$ L/s e 27%) e na sGaw ($\geq 25\%$) comparadas com o valor basal. Após a realização de curvas ROC os valores de sensibilidade e especificidade para cada um destes parâmetros foram os seguintes: 74,0% e 68,0% para o FEF_{25%-75%} e 84,0% e 56,0% para a sGaw.

As informações extraídas desta investigação²⁴ alertam para a necessidade de se utilizarem critérios alternativos para a caracterização da resposta ao broncodilatador, além do FEV₁ e da FVC, pois verificou-se que foram os parâmetros FEF_{25%-75%} e sGaw que melhor caracterizaram essa resposta. Desta forma é essencial que a avaliação funcional respiratória dos indivíduos asmáticos inclua para além da espirometria também a realização da pletismografia corporal total. Neste estudo, ao contrário do que se verificou no estudo de Azevedo e colegas²³, os volumes não mobilizáveis não mostraram utilidade para a avaliação da resposta ao broncodilatador, o que pode eventualmente ser explicado pela não inclusão de indivíduos com asma grave na amostra (critério de exclusão).

CONCLUSÃO

As informações presentes na literatura subordinada ao tema da caracterização da resposta ao broncodilatador em indivíduos asmáticos, sejam eles crianças ou adultos, revela a necessidade de incluir na avaliação deste grupo de indivíduos, outros parâmetros além dos comumente valorizados (FEV₁ e FVC).

Variáveis obtidas por outras técnicas funcionais respiratórias como a pletismografia corporal total e a oscilometria de impulso fornecem informações sobre aspetos distintos da dinâmica pulmonar, que não são obtidos por espirometria, nomeadamente os volumes pulmonares não mobilizáveis e os parâmetros caracterizadores da resistência das vias aéreas, pelo que a valorização destes poderá melhorar a capacidade de diferenciação entre indivíduos asmáticos respondedores de não respondedores à terapêutica broncodilatadora.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [GINA]. Global strategy for asthma management and prevention, 2016 [página inicial na Internet]. c2016 [citada 2017 Março 7]. Disponível em: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
2. Freitas. Asma brônquica na prática clínica. Lisboa: Lidel; 2003.
3. Loureiro. Estudo da função respiratória na asma. Dissertação de Mestrado em Medicina. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2010.
4. Todo-Bom, Pinto. Fisiopatologia da asma grave. Rev Port Imunoalergologia [periódico online]. 2006 [citado 2017 Março 7]; 14: 43-8. Disponível em: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/774/1/Fisiopatologia%20da%20Asma%20Grave.pdf>
5. Nunes. Asma alérgica: etiologia, imunopatologia e tratamento. Monografia de Licenciatura em Ciências Farmacêuticas [online]. Porto: Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde; 2011 [citado 2017 Março 7]. Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2458/3/T_12882.pdf
6. Cordeiro. Terapêutica inalatória: princípios, técnica de inalação e dispositivos inalatórios. Loures: Lusodidacta; 2014.
7. Dias, Oliveira, Bárbara, Cardoso, Gomes. Programa nacional para as doenças respiratórias: Critérios da qualidade para a realização de uma espirometria.[página inicial na Internet]. c2014 [citada 2017 Março 7]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-em-discussao-publica/criterios-da-qualidade-para-a-realizacao-de-uma-espirometria-em-discussao-publica-pdf.aspx>
8. Teles de Araújo. Pulmões saudáveis para a vida: Importância da espirometria. [página inicial na Internet]. Citada 2017 Março 7. Disponível em: <http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/PULMOES-SAUDAVEIS-PARA-A-VIDA-IMPORTANCIA-DA-ESPIROMETRIA.html>
9. Couto, Ferreira. Estudo funcional respiratório: Bases fisiológicas e aplicação na prática clínica. Lisboa: Lidel; 2004.
10. Papiris, Kotanidou, Malagari, Roussos. Clinical review: Severe asthma. Crit Care. 2001; 6: 30-44.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2016 [página inicial na Internet]. c2016 [citada 2017 Março 7]. Disponível em: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
12. Barisione, Baroffio, Crimi, Brusasco. Beta-adrenergic agonists. Pharmaceuticals [periódico online]. 2010 [citado 2017 Março 7]; 3: 1016-44. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1424-8247/3/4/1016>
13. Agarwal, Dhooria, Aggarwal, et al. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. Lung India [periódico online]. 2015 [citado 2017 Março 7]; 32: S3–S42. Disponível em: http://www.lungindia.com/temp/LungIndia3273-3596407_095924.pdf
14. Guimarães, Moura, Soares da Silva. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: Manual de Farmacologia e farmacoterapia. Porto: Porto Editora; 2014.
15. Wells, DiPiro, Schwinghammer, DiPiro. Manual de farmacoterapia. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.
16. Bauer, Park, Seo, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness following methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. Allergy Asthma Immunol Res [periódico online]. 2011 [citado 2017 Março 7]; 3: 245-50. Disponível em: <https://e-aair.org/Synapse/Data/PDFData/9999AAIR/aair-3-245.pdf>
17. Nielsen, Bisgaard. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. Am J Respir Crit Care Med [periódico online]. 2001 [citado 2017 Março 7]; 164: 554-9. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.164.4.2006119#readcube-epdf>
18. Olagübel, Alvarez-Puebla, Anda, et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. J Invest Allergol Clin Immunol [periódico online]. 2005 [citado 2017 Março 7]

7]; 15: 1026. Disponível em:
<http://www.jiaci.org/issues/vol15issue02/3.pdf>

19. Shin, Jang, Yoon, et al. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. *Can Respir J* [periódico online]. 2012 [citado 2017 Março 7]; 19: 273–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411394/pdf/crj19273.pdf>

20. Razi, Moosavi, Razi. Effect of age on response to treatment in adult patients with severe persistent asthma. *Tanaffos* [periódico online]. 2012 [citado 2017 Março 7]; 11: 16–21. Disponível em: http://www.tanaffosjournal.ir/files_site/paperlist/r_126_120917121938.pdf

21. Bellia, Cibella, Cuttitta, et al. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. *Chest*. 1998; 114: 1336–42.

22. Chhabra, Bhatnagar. Comparison of bronchodilator responsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J chest Dis Allied Sci*. 2002; 44: 91–7.

23. Azevedo, Luiz, Rocco, Conde. Vital capacity and inspiratory capacity as additional parameters to evaluate bronchodilator response in asthmatic patients: A cross sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012; 12: 49.

24. Tavares e Castro, Matos, Tavares, Matos, Segorbe-Luís. Alternative functional criteria to assess airflow-limitation reversibility in asthma. *Rev Port Pneumol* [periódico online]. 2015 [citado 2017 Março 7]; 21: 69–75. Disponível em: <http://www.elsevier.pt/en/revistas/revista-portuguesa-pneumologia-320/pdf/S2173511515000263/S300/>