

Artigo de Revisão de Literatura

Avaliação da disfunção das vias aéreas periféricas em indivíduos asmáticos – Revisão de literatura

Assessment of peripheral airways dysfunction study in asthmatics patients – Literature review

Aldair David ¹, Taynara Sebastião ¹, Yasadá de Almeida ¹, Raquel Barros ^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, aldairdavid4459@esscvp.eu, taynarasebastiao4462@esscvp.eu, yasadaalmeida4105@esscvp.eu

² Unidade de Fisiopatologia Respiratória – CHULN, EPE, Hospital Pulido Valente, 1769-001 Lisboa, rbarros@esscvp.eu

Na asma a inflamação e o *remodeling* ocorrem nas vias aéreas centrais e vias aéreas periféricas. O objetivo da presente revisão de literatura foi evidenciar a importância do estudo da disfunção das vias aéreas periféricas em indivíduos asmáticos.

A disfunção das vias aéreas distais em asmáticos é causada por infiltração celular das paredes bronquiolares, alvéolos e espaços perivascularares, hiperplasia das células caliciformes do epitélio, acumulação de muco, aglomerado de células inflamatórias que obstruem o lúmen das vias aéreas, espessamento do músculo liso e *remodeling* da submucosa, aspetos que condicionam a oclusão prematura das vias aéreas promovendo limitação do débito aéreo. As vias aéreas periféricas são o local predominante de limitação ao débito aéreo em indivíduos asmáticos. Modificações nesta região do pulmão ocorrem não só em repouso, mas também no esforço o que pode contribuir para os sintomas experienciados pelos doentes com broncoconstrição induzida pelo exercício. A literatura sugere a valorização dos parâmetros FEF's obtidos por espirometria, relação RV/TLC, RV e ITGV resultantes da pletismografia corporal total e diferença R5-R20 e X5, provenientes da oscilometria de impulso para a avaliação de doentes asmáticos, com vista à deteção da presença de disfunção das vias aéreas periféricas.

A fisiopatologia da asma envolve as vias aéreas distais, pelo que monitorizar a permeabilidade das mesmas até ao ácano é fundamental. As provas funcionais respiratórias permitem de forma não invasiva aceder a esta região do pulmão, possibilitando a deteção de disfunção das vias aéreas de menor calibre.

In asthma, inflammation and remodeling occur in central and peripheral airways. The aim of this literature review was to highlight the importance of studying peripheral airway dysfunction in asthmatic individuals.

Dysfunction of the distal airways in asthmatics is caused by cellular infiltration of the bronchiolar walls, alveoli and perivascular spaces, hyperplasia of the goblet cells of the epithelium, mucus accumulation, clusters of inflammatory cells obstructing the lumen of the airways, thickening of the smooth muscle and submucosal remodeling. These aspects affect airway occlusion promoting airflow limitation. Peripheral airways are the predominant site of airflow limitation in asthmatic individuals. Changes in this region of the lung occur not only at rest, but also during effort, which may contribute to the symptoms experienced by patients with exercise-induced bronchoconstriction. The literature suggests the recognition of the FEF's parameters obtained by spirometry, RV/TLC ratio, RV and ITGV resulting from whole body plethysmography, as well as R5-R20 difference and X5 from impulse oscillometry, for the evaluation of asthmatic patients in order to detect the presence of peripheral airway dysfunction.

Since the pathophysiology of asthma involves distal airways, monitoring their permeability until the acinus is essential. The lung function tests allow non-invasive access to this region of the lung, enabling the detection of small airways dysfunction.

PALAVRAS-CHAVE: *Asma; inflamação; disfunção das vias aéreas periféricas; função respiratória.*

KEY WORDS: *Asthma; inflammation; peripheral airways dysfunction; lung function.*

Submetido em 23.01.2020; Aceite em 21.04.2020; Publicado em 01.07.2020.

* **Correspondência:** Raquel Barros.

Morada: Av. de Ceuta, Ed Urbiceuta, 1350-125, Lisboa. **Email:** rbarros@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

Segundo a *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma é definida como uma doença heterogénea, caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas e presença de sintomas respiratórios, tais como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse com uma limitação variável ao débito aéreo a que se associa habitualmente um aumento da reatividade brônquica e alterações estruturais das vias aéreas¹.

Na atualidade, é amplamente aceite que a inflamação e o *remodeling* das vias aéreas ocorrem não apenas nas vias aéreas centrais, mas também nas vias aéreas periféricas e parênquima pulmonar². As vias aéreas periféricas são geralmente definidas como tendo um diâmetro interno inferior a 2 mm, localizadas além da 7ª ou 8ª geração da árvore traqueobrônquica^{1,3}.

Existe um interesse crescente relativamente à

contribuição das pequenas vias aéreas nas doenças respiratórias. O envolvimento fisiopatológico das vias aéreas periféricas na asma tem sido explorado com vista a definir a exata contribuição da disfunção das mesmas no contexto desta doença. A disfunção das vias aéreas distais desempenha um papel específico nos fenótipos de asma, estando presente em determinados *clusters* de doentes (exacerbadores frequentes e fumadores)⁴.

O papel das vias aéreas periféricas na asma é cada vez mais reconhecido como um alvo potencial no controlo da doença⁵. Apesar de não existir uma técnica funcional respiratória não invasiva padronizada para a avaliação ou deteção de disfunção das vias aéreas de menor calibre na asma, a espirometria, a pletismografia corporal total e a oscilometria de impulso podem ser usadas para inferir e caracterizar o comprometimento das mesmas.

Grande parte do conhecimento sobre a asma foca-se

nas alterações das vias aéreas de maior calibre, todavia o reconhecimento da presença de disfunção de vias aéreas distais permite uma caracterização mais aprofundada dos indivíduos asmáticos, sobretudo na ausência de alterações major nas técnicas funcionais respiratórias habitualmente realizadas a estes doentes. A presente revisão de literatura tem como objetivo evidenciar a importância do estudo da disfunção das vias aéreas periféricas em indivíduos asmáticos.

METODOLOGIA

Para o presente artigo foi realizada uma revisão de literatura de publicações indexadas nas bases de dados Pubmed, MEDLINE, Latindex e DOAJ. Foram também incluídos documentos de outras origens com reconhecido interesse para o tema em estudo. Foram utilizadas como palavras-chave (individuais ou conjugadas com recurso a operadores booleanos – AND, OR, NOT): asma; inflamação; disfunção das vias aéreas periféricas; função respiratória e seus equivalentes em inglês e espanhol.

Não foi estabelecido nenhum limite temporal para a inclusão de artigos, optando-se por utilizar todos os disponíveis de forma livre na internet e que contivessem um conteúdo relevante. Foram considerados artigos originais de investigação, artigos de revisão de literatura ou outros documentos que incluíssem informações relacionadas com o conteúdo abordado. Foram recuperados 243 artigos, dos quais 91 foram excluídos por não estarem diretamente relacionados com o tema, 27 por se encontrarem repetidos, 22 por não apresentarem de forma satisfatória a metodologia utilizada, 43 por só estar disponível o resumo/*abstract* e 24 por estarem escritos em outros idiomas que não o português, inglês ou espanhol. Apenas foram considerados estudos realizados em humanos.

Foram considerados para a presente revisão de literatura 36 artigos.

DISFUNÇÃO DAS VIAS AÉREAS PERIFÉRICAS EM INDIVÍDUOS ASMÁTICOS

Através de técnicas invasivas, como biópsias endobrônquicas e transbrônquicas ou cirurgia pulmonar, foi possível avaliar o tipo de células inflamatórias presentes nas vias aéreas centrais e periféricas de sujeitos asmáticos, tendo-se constatado a existência de um infiltrado rico em linfócitos, eosinófilos e macrófagos nas vias aéreas de menor calibre contrariamente ao observado nas vias aéreas centrais⁶. De acordo com Carr *et al.* a disfunção das vias aéreas distais na asma é causada por infiltração celular das paredes bronquiolares, alvéolos e espaços perivasculares, hiperplasia das células caliciformes do epitélio, acumulação de muco, aglomerado de células inflamatórias que obstruem o lúmen das vias aéreas, espessamento do músculo liso e *remodeling* da submucosa, aspetos estes que condicionam a oclusão prematura das vias aéreas promovendo limitação do débito aéreo e *air trapping*³.

Alguns autores investigaram se a inflamação das vias aéreas periféricas poderia indiciar a presença de um fenótipo asmático específico⁶. Kraft *et al.* incluíram na sua amostra 11 indivíduos com asma noturna (AN) e 10 sem asma noturna (SAN), que realizaram uma broncoscopia com biópsia endobrônquica distal e proximal. A contagem de eosinófilos e macrófagos foi superior no grupo AN comparativamente ao grupo SAN ($p < 0,05$). Estes resultados sugerem que os eosinófilos e macrófagos têm uma maior acumulação nas vias aéreas periféricas, o que contribui para uma maior variação da função pulmonar nesta região comparativamente à que se verifica nas vias aéreas proximais⁷.

As vias aéreas periféricas representam 98% da área de secção transversal do pulmão³ e em indivíduos saudáveis contribuem em menos 10% para a resistência total da árvore traqueobrônquica ao débito aéreo⁸. Yanai *et al.* determinaram a resistência total, resistência central e resistência periférica em 40 indivíduos, dos quais 35 apresentavam diferentes patologias respiratórias obstrutivas, incluindo 20 asmáticos. Embora a resistência das vias aéreas centrais tenha tido tendência a aumentar, apenas a

resistência das vias aéreas periféricas aumentou significativamente ($p < 0,01$) em indivíduos asmáticos com presença de obstrução brônquica. A relação entre a resistência periférica e a resistência total aumentou significativamente na presença de obstrução ao débito aéreo ($p < 0,01$). Através destes resultados os autores procuraram demonstrar como as vias aéreas periféricas são o local predominante de limitação ventilatória em indivíduos com patologia obstrutiva⁹.

Kaminsky *et al.* realizaram um estudo em que pretendiam verificar se a resistência periférica das vias aéreas em indivíduos asmáticos com broncoespasmo induzido pelo exercício aumentaria em resposta ao ar frio e seco¹⁰. Foi utilizada uma técnica broncoscópica para avaliar a resistência das vias aéreas periféricas. Para tal estimularam um segmento pulmonar isolado com altos débitos de dióxido de carbono frio e seco a 5% durante 5 minutos em oito indivíduos asmáticos com broncoespasmo induzido pelo exercício e oito indivíduos saudáveis. Observou-se um aumento estatisticamente significativo ($p = 0,04$) na resistência das vias aéreas periféricas nos asmáticos comparativamente aos indivíduos saudáveis. No grupo com asma, a resistência periférica basal correlacionou-se com a hiperreatividade das vias aéreas ao exercício ($r = -0,76$; $p = 0,03$). Os autores sugeriram que a modificação na fisiologia das vias aéreas distais que ocorre em indivíduos asmáticos durante o exercício pode contribuir para os sintomas experienciados pelos doentes com broncoconstrição induzida pelo exercício¹⁰.

Carroll *et al.* ao examinarem as dimensões das vias aéreas centrais e periféricas, em casos fatais e não fatais de asma, observaram um aumento da espessura da parede das vias aéreas no primeiro grupo, tendo considerado poder ser este o fator responsável pela excessiva redução do calibre das vias aéreas quando o músculo liso contrai¹¹. Os autores compararam a dimensão das paredes das vias aéreas (total, interna e externa em relação à camada de músculo liso), a integridade epitelial, o encurtamento e área do músculo liso, a cartilagem e as glândulas mucosas das vias aéreas centrais e periféricas em 11

indivíduos com asma fatal, 13 com morte súbita causada por doenças não respiratórias mas com historial de asma (asma não fatal) e 11 indivíduos que morreram de forma súbita sem qualquer história de doença respiratória (grupo de controlo). Relativamente às vias aéreas cartilagueas, nos casos de asma fatal foi observada uma maior dimensão da parede das vias aéreas (interior e exterior), músculo liso, glândulas mucosas e aéreas cartilagueas comparativamente aos grupos de asma não fatal e controlo ($p < 0,05$). Nas restantes avaliações não se constatarem diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os grupos de asma fatal e não fatal. Os autores consideraram que nos casos de asma fatal as modificações estruturais podem aumentar a resposta das vias aéreas centrais e periféricas, porém nos casos de asma não fatal tal apenas se verifica nas vias aéreas periféricas¹¹.

AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO DAS VIAS AÉREAS PERIFÉRICAS EM INDIVÍDUOS ASMÁTICOS

A fisiopatologia da asma envolve não apenas as vias aéreas proximais, mas também as vias aéreas distais¹². A necessidade de monitorizar a permeabilidade das mesmas até ao ácano, tem sido uma importante meta para um estudo mais aprofundado da doença. Apesar de não existir uma técnica funcional respiratória não invasiva padronizada para a avaliação ou deteção de disfunção das vias aéreas periféricas na asma, a espirometria, a pletismografia corporal total e a oscilometria de impulso podem ser usadas para inferir e caracterizar o comprometimento das mesmas³.

As provas funcionais respiratórias (PFR) são fundamentais para a avaliação do indivíduo asmático, pois auxiliam o diagnóstico, escolha do tratamento e monitorização da doença. Segundo a GINA 2019 a presença de limitação ao débito aéreo é reconhecida através da espirometria, quando na presença de uma relação entre o volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV_1) e a capacidade vital forçada (FVC) inferior a 0,75-0,80. As PFR devem ser repetidas periodicamente de forma a monitorizar o FEV_1 , uma

vez que a redução desta variável identifica indivíduos com maior risco de exacerbações, constitui um fator de risco para o declínio da função respiratória e classifica a gravidade da obstrução das vias aéreas¹.

Da espirometria resultam outros parâmetros que devem ser valorizados neste contexto, nomeadamente os débitos expiratórios forçados a diferentes níveis da FVC (FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%} e FEF_{25-75%}). A redução destas variáveis reflete a diminuição do calibre das vias aéreas periféricas, sendo esta a primeira manifestação da presença de doença pulmonar do tipo obstrutivo, ainda antes da deteção de uma relação FEV₁/FVC diminuída. Os FEF's são descritos como sendo mais reprodutíveis e sensíveis que o FEV₁ na deteção da presença de disfunção das vias aéreas de menor calibre¹³. McFadden e Linden sugerem que a redução do FEF_{25-75%}, na presença do FEV₁ normal é consistente com doença das vias aéreas distais¹⁴. Quanjer *et al.* afirmaram que a valorização dos FEF's baseia-se na premissa que a obstrução das vias aéreas é mais significativa no final da manobra expiratória que no início, pois em baixos volumes pulmonares o *recoil* elástico pulmonar e as dimensões das vias aéreas estão reduzidos, sendo por essa razão que os FEF's apresentam uma maior sensibilidade na deteção de disfunção das vias aéreas periféricas que o FEV₁¹⁵.

Não é unânime o reconhecimento da importância dos FEF's. Thompson *et al.* referem que embora em indivíduos asmáticos a espirometria apresente FEF_{25%-75%} ou FEF_{75%} reduzidos, existem evidências que sugerem que essas medidas não são sensíveis ou específicas relativamente à obstrução das vias aéreas periféricas, principalmente na presença de obstrução das vias aéreas de maior calibre ou *air trapping*/hiperinsuflação pulmonar¹⁶. Para Yuan *et al.* existem reservas relativamente à utilização do FEF_{25%-75%} pois, contrariamente ao FEV₁, é um parâmetro influenciado por alterações no volume pulmonar, mas ainda assim sugerem que, em indivíduos com FEV₁ preservado, o FEF_{25-75%} ou FEF_{50%} possam ser usados como marcadores de doença precoce das vias aéreas periféricas¹⁷. Para Burgel *et al.* o FEF_{25%-75%} apenas reflete a existência de obstrução distal das vias aéreas na presença de uma FVC normal¹⁸. Apesar do FEF_{25%-}

75% poder indicar obstrução em vias aéreas periféricas não existe associação entre esta variável e a presença de células inflamatórias tais como mastócitos, linfócitos, eosinófilos ou macrófagos¹⁹.

A pletismografia corporal total possibilita o conhecimento dos volumes pulmonares não mobilizáveis, permitindo verificar a existência do aumento do volume pulmonar no final da expiração máxima, ou seja, a presença de *air trapping* ou de hiperinsuflação pulmonar. Os mecanismos que levam à hiperinsuflação pulmonar em asmáticos incluem a limitação do débito expiratório, o encerramento prematuro das vias aéreas periféricas, a redução da atividade dos músculos inspiratórios no final da expiração e a redução da elasticidade pulmonar⁵.

A presença de *air trapping* é frequente em indivíduos asmáticos e está associada ao encerramento precoce das vias aéreas, porém os locais onde esse processo ocorre ainda não estão completamente clarificados. As vias aéreas periféricas parecem ser o local onde existe uma maior heterogeneidade ventilatória e exibem uma maior resistência em indivíduos asmáticos, mesmo nos assintomáticos e com FEV₁ dentro da normalidade. O estudo de Sorkness *et al.* incluiu dois grupos, um deles constituído por 382 indivíduos com asma não grave (ANG) e o outro por 287 indivíduos com asma grave (AG), que realizaram PFR (espirometria e pletismografia corporal total)²⁰. Os autores pretenderam avaliar se ambos os grupos diferiam relativamente às características fisiológicas da obstrução das vias aéreas, tendo verificado que a relação volume residual/capacidade pulmonar total (RV/TLC) foi estatisticamente superior no grupo AG comparativamente ao grupo ANG (p<0,001). Os resultados indicaram que o grupo com maior gravidade da doença apresenta maior grau de *air trapping*. O que significa que aparentemente apresentam um encerramento mais precoce das vias aéreas periféricas, que se repercute num maior volume de ar retido no final da expiração, situação que não é tão evidente no grupo com asma menos grave²⁰.

A relação RV/TLC é um parâmetro importante para a deteção da presença de hiperinsuflação pulmonar

(varia de acordo com a idade e o sexo), sendo por isso proposto como um marcador de detecção precoce de disfunção das vias aéreas distais²¹. O aumento da relação RV/TLC acima do limite superior da normalidade é mais fidedigno que o aumento isolado de outros parâmetros pletismográficos²². Apesar da relação RV/TLC ser o parâmetro preferencial para aferir a presença de obstrução nas vias aéreas de menor calibre, alguns estudos indicam que a análise de variáveis isoladas caracterizadoras da presença de hiperinsuflação pulmonar podem evidenciar disfunção das vias aéreas periféricas²³. Sutherland *et al.* realizaram um estudo tendo como amostra 10 indivíduos com asma grave e persistente, tendo todos os elementos realizado estudo imuno-histoquímico, biópsia transbrônquica (análise imuno-histoquímica para eosinófilos, linfócitos, macrófagos, mastócitos e neutrófilos), espirometria e pletismografia corporal total. Os resultados demonstraram a existência de correlações estatisticamente significativas entre o aumento da TLC e do volume de gás intratorácico (ITGV) e o grau de inflamação alveolar eosinofílica ($p=0,62$; $p<0,05$ e $p=0,70$; $p<0,05$). Os autores sugerem que os volumes pulmonares não mobilizáveis (TLC e ITGV) são marcadores não invasivos confiáveis para a avaliação da inflamação das vias aéreas periféricas²³.

Além dos parâmetros pletismográficos anteriormente mencionados, também o RV pode representar uma mais-valia no estudo das vias aéreas de menor calibre porque existe uma relação direta entre o aumento isolado do RV e o aumento da resistência das vias aéreas periféricas em indivíduos asmáticos, que se encontra correlacionado com o aumento do grau de inflamação das vias aéreas periféricas²² e é um parâmetro reprodutível com pouca variabilidade inter-pessoal²¹. Porém, apresenta limitações porque apenas permite a caracterização do encerramento precoce das vias aéreas e *air trapping*, não tendo a capacidade de evidenciar alterações funcionais respiratórias menos evidentes relativas à condutância das vias aéreas distais e padrões ventilatórios²¹. Jain *et al.* incluíram na sua investigação 321 asmáticos sem obstrução brônquica; os resultados obtidos na pletismografia corporal total revelaram que 52% dos indivíduos apresentaram um RV acima do limite

superior da normalidade e determinaram uma correlação estatisticamente significativa entre o RV e a idade ($r=0,40$; $p<0,05$) e a altura ($r=0,30$; $p<0,05$). Os autores concluíram que uma percentagem elevada de asmáticos revelou um RV aumentado mesmo na ausência de obstrução das vias aéreas pela relação FEV₁/FVC²⁴.

Anteriormente foram apontados quais os parâmetros espirométricos e pletismográficos indicadores da presença de disfunção das vias aéreas periféricas, todavia existem diversos critérios que definem a sua existência: ITGV>120% do previsto, RV>previsto+1,64 (RSD), RV/TLC>previsto+1,64 (RSD), FEF_{25%-75%}<previsto-1,64 (RSD)²¹, FEF_{25%-75%}<60%, RV>100% ou RV/TLC>35% do previsto²⁵. Na investigação de Perez *et al.* foram estudados 441 indivíduos com asma; a prevalência de disfunção das vias aéreas periféricas foi estimada por espirometria e pletismografia corporal total. Observou-se a presença de disfunção das vias aéreas periféricas (presença de pelo menos um critério) em 52% da amostra; em 39% verificou-se o aumento do ITGV, RV ou relação RV/TLC e em 15% a diminuição do FEF_{25%-75%}. Estes resultados revelaram em mais de metade da amostra a existência de disfunção das vias aéreas distais evidenciada por parâmetros pletismográficos, o que salienta a importância das variáveis caracterizadoras de *air trapping* ou hiperinsuflação pulmonar neste contexto²¹.

A oscilometria de impulso (IOS) é considerada uma técnica sensível para a avaliação da função das vias aéreas periféricas e caracteriza-se por ser uma técnica simples e que requer colaboração mínima por parte do indivíduo²⁶. Apresenta como vantagem ter a capacidade de detetar, mais precocemente que a espirometria, pequenas alterações funcionais respiratórias²⁷. A IOS aplica variações de pressão ao sistema respiratório, sob a forma de ondas sonoras de frequência variável (entre 5 Hz e 35 Hz), enquanto mede simultaneamente as alterações de pressão e de débito aéreo. Baixas frequências (5 Hz) propagam-se pelas vias aéreas de maior e menor calibre. Tipicamente, a resistência a 5 Hz (R5) aumenta na presença de obstrução, quer central quer periférica, altas frequências (20 Hz) apenas penetram nas vias

aéreas proximais e de maior calibre, logo um aumento da resistência a 20 Hz (R20) traduz uma obstrução central das vias aéreas, não aumentando significativamente por alteração predominante das vias aéreas periféricas²⁸. A diferença entre R5 e R20 traduz a resistência das vias aéreas distais (R5-R20)²⁹. A reactância a 5 Hz (X5) reflete o encerramento das vias aéreas, sobretudo as distais, zona do pulmão com maior capacidade de armazenar energia capacitiva²⁸.

A resistência das vias aéreas obtida por pletismografia corporal total (Raw) não é específica para a avaliação das vias aéreas periféricas, pelo que se considera a IOS uma técnica mais apropriada para tal, pois permite distinguir a obstrução das vias aéreas periféricas da obstrução das vias aéreas de maior calibre²⁷. Este aspeto foi demonstrado por Tomalak *et al.* uma vez que no seu estudo em que foram avaliadas 334 crianças através da pletismografia corporal total e IOS verificou-se que a Raw apresentou uma correlação estatisticamente significativa com R5 e R20 (respetivamente, $r=0,64$ e $r=0,39$; $p<0,05$), o que significa esta variável avalia predominantemente as vias aéreas de maior calibre³⁰.

Soares *et al.* na sua investigação incluíram 188 indivíduos com asma e 30 indivíduos sem asma e pretenderam avaliar a importância do parâmetro R5-R20 para a determinação da presença de disfunção das vias aéreas periféricas em adultos asmáticos³¹. Identificou-se que sujeitos com o aumento isolado de R5-R20 apresentavam características clínicas distintas dos elementos sem asma e com R5-R20 normal. Constatou-se que a presença de obstrução nas vias aéreas de maior calibre não promoveu a elevação de R5-R20. Os autores concluíram que R5-R20 é um parâmetro importante para a deteção de disfunção das vias aéreas periféricas em indivíduos asmáticos³¹.

O controlo da asma baseia-se na avaliação clínica e funcional respiratória, predominantemente nos resultados obtidos por espirometria. Os parâmetros espirométricos estão pouco relacionados com os sintomas e refletem sobretudo as vias aéreas centrais, contudo as vias aéreas periféricas desempenham um papel fundamental. A IOS por ter a capacidade de identificar o aumento da resistência das vias aéreas

distais, representa uma técnica de valor acrescido para o controlo desta doença. A investigação de Palacios *et al.* incluiu indivíduos asmáticos com idades compreendidas entre os 14 e os 82 anos classificados em três grupos: asma não controlada ($n=48$), asma parcialmente controlada ($n=45$) e asma controlada ($n=49$). Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ($p<0,01$) entre os três grupos relativamente aos parâmetros R5, R20, R5-R20 e X5 o que é indicador da capacidade da IOS detetar diferentes características relativas à presença de alterações nas vias aéreas de maior e menor calibre em sujeitos com diferentes níveis de controlo da doença³².

Anderson *et al.* avaliaram o grau de disfunção das vias aéreas periféricas em doentes com asma controlada, tendo sido incluídos 378 doentes com asma persistente (a realizar terapêutica) avaliados por IOS. Os indivíduos foram comparados com base na *British Thoracic Society Asthma Treatment Step* (step 2-4). Observou-se uma percentagem elevada de elementos com aumento de ($R5-R20>0,030$ kPa/L/s) no step 2 (64,6%), 3 (63,5%) e 4 (69,9%). Os autores consideraram que nos step 2-4, apesar do tratamento, ocorre uma disfunção persistente das vias aéreas periféricas²⁶.

As vias aéreas periféricas parecem contribuir para o grau de gravidade da hiperreatividade brônquica em indivíduos asmáticos³³, este que é um marcador de pior prognóstico e fator de risco para o desenvolvimento desta patologia³⁴. Alfieri *et al.* realizaram um estudo cujo objetivo foi verificar a possível existência de associação entre a disfunção das vias aéreas periféricas e a hiperreatividade brônquica (BHR)³⁵. Foram incluídos 63 asmáticos controlados com obstrução brônquica de grau ligeiro a moderado que realizaram prova de provocação inalatória com metacolina (MCT) (grau de BHR foi expresso em PD20 (μ g) e em Δ FVC%) e IOS (pré e pós MCT). Dos 63 elementos, 30 obtiveram $R5-R20>0,030$ kPa/L/s e 33 $R5-R20\leq 0,030$ kPa/L/s. A Δ FVC% apresentou uma associação estatisticamente significativa pré ($r=0,451$; $p<0,001$) e pós ($r=0,376$; $p<0,01$) MCT com o parâmetro R5-R20. A presente investigação revelou que sujeitos asmáticos com

obstrução brônquica de grau ligeiro a moderado com disfunção das vias aéreas periféricas (detetada por IOS) apresentam uma broncoconstrição excessiva à MCT o que é um importante indicador de gravidade da doença. Apesar da associação não implicar uma causalidade, os resultados do estudo sugerem uma contribuição significativa das vias aéreas periféricas na fisiopatologia da hiperreatividade brônquica³⁵.

À semelhança do que foi relatado relativamente à espirometria e à pletismografia corporal total, também existem múltiplos critérios na literatura relativamente à definição da presença de obstrução das vias aéreas distais por IOS tais como: $R5-R20 > 0.030 \text{ kPa/L/s}^{35}$ e $R5-R20 \geq 0.075 \text{ kPa/L/s}^{36}$.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o diagnóstico de asma ser fundamentalmente clínico, a realização de PFR é capital para fornecer informações que apoiem o diagnóstico e auxiliem a monitorização destes doentes. Frequentemente é apenas realizada espirometria para a deteção de possível obstrução das vias aéreas, sendo a presença de disfunção das vias aéreas distais muitas vezes não avaliada/valorizada. A ocorrência de disfunção das vias aéreas de menor calibre é acessível através de parâmetros obtidos por técnicas funcionais respiratórias tais como a espirometria, a pletismografia corporal total e a IOS, sendo o ideal a avaliação conjunta dos resultados destas técnicas. O conhecimento desta região do pulmão é primordial pois é aí que surgem as primeiras alterações fisiopatológicas induzidas pela componente inflamatória da doença. Pelo que foi mencionado anteriormente, o conhecimento e valorização da presença de disfunção das vias aéreas periféricas permite ao clínico intervir mais precocemente sobre a doença assim como aferir o efeito da terapêutica nas vias aéreas distais, o que pode contribuir para um melhor controlo da doença nestes indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [GINA]. Global Strategy Management and Prevention Update 2019. c2019 [citado 2019 09 07]. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
2. Hamid Q. Pathogenesis of Small Airways in Asthma. *Respiration*. 2012; 84:4-11.
3. Carr FT, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2017; 10:20.
4. Bonini M, Usmani O. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2015; 9:281-293.
5. Braido F, Scichilone N, Lavoradori F, et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma association-GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN). *World Allergy Organ J*. 2016; 9:37.
6. Zinellu E, Piras B, Ruzittu G, et al. Recent advances in inflammation and treatment of small Airways in asthma. *Int J Mol Sci*. 2019; 20:2617.
7. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate T, Martin J. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:1505-1510.
8. Tulic K, Christodoulouopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respiratory*. 2001; 2:333-339.
9. Yanai M, Takishima T, Sasaki H. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72:1016-1023.
10. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, et al. Peripheral airways responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:1784-1790.
11. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am*

Rev Respir Dis. 1993; 147:405-410.

12. Usmani O, Barnes P. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2012; 44:146-156.

13. Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry. FEV1 vs FEF25-75 percent. *Chest*. 1983; 84:473-474.

14. McFadden ER Jr, Linden DA. Reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med*. 1972; 52:725-737.

15. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, et al. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J*. 2013; 43:1051-1058.

16. Thompson BR, Douglass JA, Ellis MJ, et al. Peripheral lung function in patients with unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:1322-1328.

17. Yuan H, Liu X, Li L, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15:41.

18. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev*. 2009; 18:80-95.

19. Reis AP, Cruz AA. Doença das pequenas vias aéreas na asma: revisão. *Braz J Allergy Immunol*. 2013; 1:313-318.

20. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2007; 104:394-403.

21. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med Res*. 2013; 107:1667-1674.

22. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD. *Respir Med*. 2016; 119:e2-e9.

23. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, et al. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:1046-1050.

24. Jain VV, Abejie B, Bashir MH, Tyner T, Vempilly J. Lung volume abnormalities and its correlation to spirometric and

demographic variables in adult asthma. *J Asthma*. 2013; 50:600-605.

25. Usmani O, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes P. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med*. 2016; 116:19-27.

26. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109:185-189.e2.

27. Álvarez Puebla MJ, García Río F. Physiology and physiopathology of the distal airways in asthma. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47:10-16.

28. Martins E D. importância da oscilometria de impulso na avaliação de doentes asmáticos. c2017 [citado em 2019 12 05]; disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/81850/1/Te%20se%20Mestrado%20-%20Emanuel%20Santos%20Martins.pdf>

29. Assumpção M, Gonçalves R, Ferreira L, Schivinsk C. Sistema de oscilometria de impulso Sistema de oscilometria de impulso em pediatria: revisão de literatura. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014; 47:131-142.

30. Tomalak W, Radlinski J, Pawlik J, Latawier W, Pogorzelski A. Impulse oscillometry vs. body plethysmography in assessing respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41:50-54.

31. Soares M, Bordas R, Thorpe J, et al. Validation of impulse oscillometry R5-R20 as a small airways dysfunction detection tool in adult asthma. *Eur Respir J*. 2016; 34:e14-20

32. Díaz Palacios MÁ, Hervás D, Giner A, et al. Correlation between impulse oscillometry parameters and asthma control in an adult population. *J Asthma Allergy*. 2019; 12:195-203.

33. Telenga ED, Van den Berge M, Ten Hacken NH, et al. Small airways in asthma: their independent contribution to the severity of hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 2013; 41:752-754.

34. Jansen DF, Schouten JP, Vonk JM, et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult

population. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:259-264.

35. Alfieri V, Aiello M, Pisi R, et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. Respir Res. 2014; 15:86.

36. Pisi R, Tzani P, Aiello M, et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. Allergy Asthma Proc. 2013; 34:e14-e20.