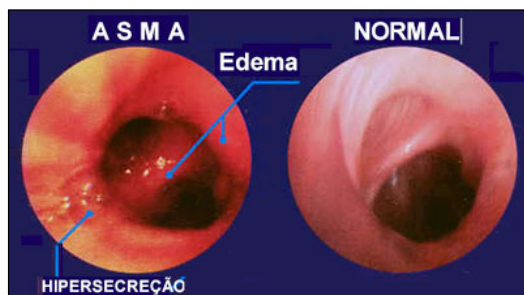


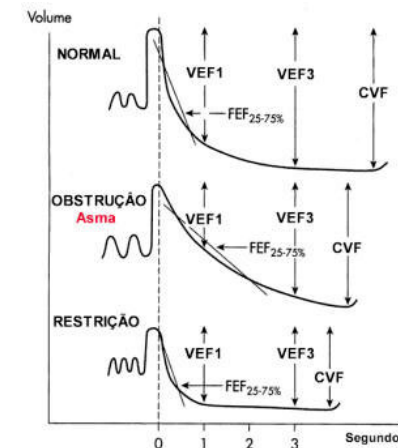
Asma Brônquica

Fisiopatologia da Asma



Como evidenciado no [estudo patológico da asma](#), a inflamação da mucosa brônquica ocasiona limitação ao fluxo aéreo devido ao aumento do fluxo sanguíneo brônquico, com vasodilatação, congestão e hiperpermeabilidade microvascular com edema e líquido intraluminal (**Figura 1**), tampões de muco e contração da musculatura lisa peribrônquica. Este conjunto determina redução do calibre das vias aéreas determinando aumento da resistência das vias aéreas (Rva) e conseqüente hiperinsuflação pulmonar com alterações na relação ventilação-perfusão.

Os testes de função pulmonar auxiliam no diagnóstico e monitoramento de pacientes asmáticos. Praticamente todos os testes podem se alterar. Estes podem apresentar-se normais nos assintomáticos fora de crise ou com os mais variados graus de obstrução em função do estágio da doença em que o paciente se encontra. As medidas mais comuns e fáceis de serem obtidas são aquelas através de manobra expiratória forçada: capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁), a relação VEF₁/CVF e o fluxo máximo-médio expiratório forçado da capacidade vital (FEF_{25-75%}) (**Figura 2**). A diferença entre a capacidade vital "lenta" (CV) e a capacidade vital forçada (CVF) é vista frequentemente em pacientes com obstrução brônquica, sendo um sinal de *air trapping*.



A redução do calibre e conseqüente aumento na resistência das vias aéreas determina diminuição de todos os fluxos expiratórios máximos, incluindo o pico de fluxo expiratório (PFE) que na asma aguda pode ser menor do que 150 a 100 l/min. Ocorrem ainda diminuição dos volumes expirados em função do tempo, oclusão prematura das vias aéreas, hiperinsuflação pulmonar, aumento do trabalho respiratório com mudanças na *performance* muscular e alterações na relação ventilação-perfusão com alteração nos gases sanguíneos.

A hiperinsuflação pulmonar é definida como um aumento da capacidade residual funcional (CRF) acima do valor teórico previsto. Sob o ponto de vista clínico, a modificação mais importante nos volumes pulmonares durante a crise de asma é o aumento da CRF, o que determina considerável mudança na mecânica dos músculos respiratórios, comprometendo a capacidade da "bomba" ventilatória em sustentar a respiração espontânea. Portanto, respirar com pulmões hiperinsuflados exige maior esforço e, assim, contribui para a sensação de dispnéia.

O volume residual (VR) e a CRF aumentam à medida que a obstrução brônquica piora devido ao fenômeno de *air trapping* e compressão dinâmica das vias aéreas.

A capacidade pulmonar total (CPT) quase não se altera, salvo em vigência de obstrução muito grave, quando 50% dos pacientes apresentam a sua elevação. A oclusão das vias aéreas ocorrendo a volumes maiores do que o normal obviamente reduz a CV (1-3). Todavia, a redução na CV não é proporcional à elevação no VR porque a CPT também aumenta (4), provavelmente em conseqüência da perda da força de recolhimento elástico pulmonar (5,6) ou aumento na força muscular inspiratória (7,8) ou ambas. Existem evidências de que a força de recolhimento elástico dos pulmões está levemente reduzida na asma aguda, especialmente a volumes pulmonares próximos da CPT (9). Esta mudança na CPT é reversível com a resolução da asma (10).

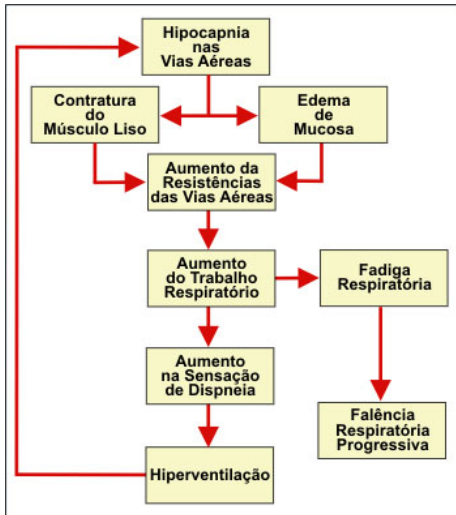
O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) encontra-se reduzido assim como a relação VEF₁/CVF, os fluxos expiratórios (FEF_{25-75%}, $V_{\text{máx}50\%CVF}$, $V_{\text{máx}25\%CVF}$, e o PFE).

A reversibilidade da obstrução das vias aéreas pode ser avaliada através do teste de broncodilatação, medindo-se o VEF₁ antes e 10 a 15 minutos após a inalação de duas respirações profundas de broncodilatador de curta duração de ação (200-400 mcg). Arbitrariamente considera-se um aumento > 12% ou 200 ml no VEF₁ como evidência de significativa reversibilidade. Na asma grave, entretanto, um aumento muito pequeno do VEF₁ é encontrado após o teste com broncodilatador, devendo-se salientar, por outro lado, que um aumento de 20% quando o VEF₁ é de apenas 0,5 l é frequentemente visto em obstruções brônquicas crônicas não-asmáticas. Nos pacientes sem resposta ao teste com broncodilatador, um curso de 2 a 3 semanas de corticóide oral pode se fazer necessário para demonstrar a reversibilidade.

A curva pressão-volume na asma tem forma semelhante à normal. Devido à hiperinsuflação está desviada para cima e devido à baixa pressão está desviada para a esquerda. A complacência dinâmica pulmonar está reduzida e torna-se frequência-dependente devido às desigualdades nas constantes de tempo nos pulmões, em decorrência da distribuição paralela heterogênea das vias aéreas estreitadas (9). A redução da complacência dinâmica aumenta o trabalho elástico da respiração.

A capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (DLCO) é normal podendo estar aumentada devido à hiperinsuflação que determina aumento da área de superfície de membrana alveolar e ao aumento do volume sanguíneo capilar pulmonar decorrente do aumento da pressão negativa intratorácica que propicia maior número de hemácias na captação do CO e pelo aumento da perfusão dos ápices pulmonares devido ao aumento da pressão arterial pulmonar.

Devido à obstrução brônquica das pequenas vias aéreas periféricas, os alvéolos são mal ventilados, porém continuam a ser perfundidos. Na asma também ocorre disfunção do surfactante (11,12). O surfactante pode estar substituído por exsudato inflamatório ou muco, tornando as pequenas vias aéreas mais propensas à obstrução e fechamento. Se a estabilidade das pequenas vias aéreas se altera por aumento de secreções ou disfunção do surfactante, ocorre estreitamento das vias aéreas periféricas, sua oclusão, maiores volumes pulmonares e *air trapping*. Como conseqüência, ocorre aumento da diferença alveolar-arterial de oxigênio (P[A-a]O₂), aumento do espaço morto fisiológico (V_D/V_T), com queda da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) determinando hipoxemia. Esta hipoxemia leva a taquipnéia e aumento da ventilação-minuto, com eliminação de CO₂, determinando hipocapnia (invariavelmente encontrada em crises leves e moderadas, refletindo um aumento do *drive* respiratório) e alcalose respiratória, o achado mais comum na análise da gasometria do sangue arterial do asmático (13). O estímulo ou mecanismo determinante desta hiperventilação ainda não está bem caracterizado. Durante a crise de asma, é possível que a ativação de receptores irritantes estimule a ventilação, não podendo descartar-se também a ação de outros reflexos gerados nas vias aéreas, pulmões ou parede torácica.



Embora a hipocapnia constitua-se em um achado constante nas crises de asma, não está bem definida a importância de sua participação na fisiopatologia da doença. Há mais de trinta anos (14) formulou-se a hipótese de que a hipocapnia nas vias aéreas resultante da hiperventilação, poderia perpetuar o broncoespasmo através do aumento progressivo da resistência brônquica, decorrente de sua ação direta sobre a musculatura lisa e por aumento da permeabilidade da microvascularização brônquica (15,16).

Possíveis mecanismos para a indução de broncoconstrição pela hipocapnia podem decorrer de reflexos neurais, aumento do calibre vascular, liberação de mediadores ou através de um efeito direto sobre o músculo liso da via aérea. Um estudo de Lindman *et al.* (17) propõe que a hipocapnia desempenhe um efeito direto nas células do músculo liso brônquico, possivelmente atuando na alcalose intracelular, na concentração do cálcio livre intracelular. Reynolds e McEvoy (16) relataram que em pulmões de porquinhos-da-índia uma redução na PCO₂ alveolar produzia um aumento da resistência das vias aéreas pela indução de broncoespasmo e aumento da permeabilidade de microvasos brônquicos, e que este efeito era mediado pela liberação de taquicinas de fibras nervosas C-aférentes. Todavia, o mecanismo da broncoconstrição ainda é incerto e pode estar relacionado ao grau de hipocapnia. Sterling (18) concluiu que quando a concentração de CO₂ expirado (ETCO₂) era < 30 mm Hg, a broncoconstrição era mediada via sistema nervoso autônomo (através do nervo vago) porém, quando a ETCO₂ era < 15 mm Hg ocorria mediação por efeito direto nas células do músculo liso.

Como consequência da hipocapnia, ocorre um aumento no trabalho respiratório, o que pode potencializar a sensação de dispnéia, conduzindo a adicional hiperventilação, progressiva hipocapnia e aumento do broncoespasmo, culminando com fadiga e falência respiratórias (19) (Figura 3). Esta teoria continua a ser discutida na atualidade, com confirmação através de vários estudos experimentais (15,16,19-21). Van den Elshout *et al.* (20) estudaram 30 pacientes com asma e 15 voluntários saudáveis e encontraram no grupo com asma menor ETCO₂ quando comparado ao grupo controle (36 mm Hg vs 40 mm Hg) e demonstraram experimentalmente em asmáticos, que a hipocapnia pode contribuir para o aumento da resistência das vias aéreas, mesmo quando se previnem as perdas de água e calor.

A hipoxemia correlaciona-se com o grau de obstrução brônquica, que não é homogênea nos pulmões. Existem vias aéreas completamente ocluídas, outras severamente estreitadas e outras completamente pervias. Como consequência, resultam alterações na relação ventilação/perfusão, com

aumento da diferença alveolar-arterial de oxigênio (P[A-a]O₂), determinando PaO₂ de 60-69 mmHg (8,0-9,2 kPa). Quando a PaO₂ é < 60 mmHg, geralmente o VEF₁ é menor que 1,0 litro. McFadden e Lyons (13) avaliaram 101 pacientes, encontrando valores de VEF₁ de 59%, 39% e 18% dos valores teóricos previstos quando de PaO₂ médias de 83, 71 e 63 mmHg, respectivamente. Hipercapnia e acidose respiratória, com ou sem acidose metabólica (lática), ocorrem em estágios muito avançados, quando de obstrução muito severa com alterações nas trocas gasosas (Figura 4). Quando existe acidose metabólica com elevado *anion gap*, o lactato plasmático encontra-se elevado, devido à maior oxidação da glicose no músculo, em função do grande aumento do trabalho respiratório e fadiga muscular, além da redução da *clearance* do lactato e o efeito das catecolaminas (Tabela 1) (22-25). A relação entre PaCO₂ e VEF₁ não é linear. Quando o VEF₁ é maior que 750 ml ou 30% do previsto, raramente ocorre hipercapnia.

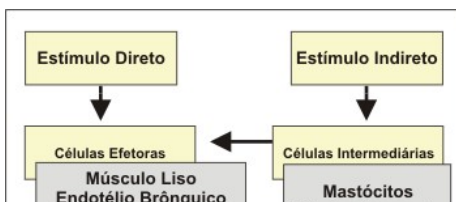


Tabela 1 — Alterações na Gasometria Arterial na Asma, à Medida que a Obstrução Brônquica se Agrava

Gasometria Arterial na crise aguda de Asma				
Gravidade	PO ₂	PCO ₂	pH	Excesso Base
Leve	↓	↓	↑	Alcalose Respiratória
Moderada	↓↓	Normal	Normal	Normal
Grave	↓↓↓	↑	↓	Alcalose Mista

Durante longo tempo, a asma foi considerada uma doença obstrutiva reversível, pois a maioria dos pacientes consegue reversão completa dos parâmetros anormais da espirometria, como, por exemplo, o VEF₁. No entanto, muitos asmáticos, crianças e adultos, demonstram obstrução residual, que é encontrada inclusive em assintomáticos. As alterações brônquicas estruturais decorrentes do remodelamento das vias aéreas, são as responsáveis pela obstrução persistente, hiper-responsividade brônquica (HRB) e acelerado declínio na função pulmonar. Este declínio é heterogêneo, podendo ser mínimo em uns e extenso em outros, similar ao que acontece nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Durante a vida adulta a asma está associada a um aumento na taxa de declínio do VEF₁, quando comparado a indivíduos normais, sendo que em fumantes de meia-idade e em idosos, é virtualmente impossível distinguir a bronquite crônica da asma, utilizando-se somente o VEF₁, significando que o dano e reparação resultam em alterações estruturais, muitas vezes permanentes, nas vias aéreas. Muitos asmáticos também são tabagistas, e esta combinação determina um impacto significativo na queda progressiva do VEF₁.

Nos pacientes em que estão presentes os sintomas de asma, embora com espirometria normal, ocorrendo dúvida quanto ao diagnóstico, pode-se lançar mão dos chamados testes de provocação. Estes testes permitem avaliar a hiper-responsividade brônquica (HRB) que pode ser definida como um aumento anormal na limitação ao fluxo aéreo, após a exposição a um determinado estímulo. Como a resposta das vias aéreas aos diferentes estímulos é heterogênea, estes foram divididos em estímulos diretos e indiretos.



O estímulo direto determina limitação ao fluxo aéreo agindo sobre as chamadas células efetoras, como as células da musculatura lisa, as células do endotélio vascular brônquico e as células produtoras de muco. O estímulo indireto limita o fluxo aéreo por ação em células outras que não as efetoras. Estas células denominadas intermediárias, como por exemplo certas células inflamatórias como os mastócitos, células epiteliais e as células neuronais, determinam alterações na parede brônquica antes de interagirem com as células efetoras (Figura 5).

De acordo com o mecanismo dominante na limitação ao fluxo aéreo em resposta a um determinado estímulo, podemos utilizar agentes parassimpaticomiméticos, antagonistas de receptores β₂, mediadores, poluentes atmosféricos e agentes físicos/osmóticos (Tabela 2) como testes de provocação brônquica para avaliar a HRB, classificando-os em estímulos diretos ou indiretos, embora alguns estímulos possam apresentar as duas características.



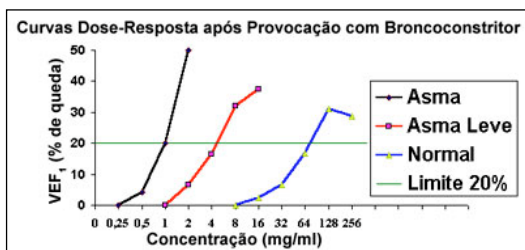
Tabela 2 — Estímulos para medir a hiper-responsividade brônquica

Estímulo Indireto	Estímulo Direto
Estímulo Físico	
Aerossóis não isotônicos: hipertônicos, hipotônicos, água destilada, manitol	- Agonistas colinérgicos: acetilcolina, metacolina, carbachol
Exercício	- Histamina
Hiperpnéia voluntária eucápnica com ar seco	- Prostaglandina D ₂
Estímulo Farmacológico	- Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
- Adenosina 3'5'monofosfato	
- Bradicinina	
- Taquicinina (NkA, SP)	
- Matabissulfito/SO ₂	
- Propranolol	
- Endotoxina	
- Fator de ativação plaquetária	
- Ozônio	
Agentes Seletivos	
- Aspirina e antiinflamatórios	
- Alérgenos	

A utilização da acetilcolina e da histamina como instrumento para o diagnóstico e avaliação de pacientes com asma recebeu o apoio de Tiffeneau (26), na década de 1950.

Os testes mais utilizados são os que utilizam a metacolina e a histamina. São padronizados, sensíveis, com boa acurácia e apresentam baixa incidência de resultados falso-negativos ou falso-positivos. Uma resposta com broncoconstrição (HRB) a inalação de histamina ou metacolina (b-metil homólogo da acetilcolina) sugere que os sintomas estão associados à asma. Os testes de inalação são dependentes de dose-resposta, sendo a provocação efetuada pela inalação seriada de concentrações ascendentes da droga (»**Técnica de administração do teste**). As doses são cuidadosamente estipuladas e a resposta avaliada através da queda do VEF₁, cinco minutos após a inalação. O teste é considerado positivo quando ocorre uma queda no VEF₁ de 20% ou mais, quando comparado ao valor controle basal, após inalação de solução de cloreto de sódio. A quantidade de estímulo necessária para determinar a queda do VEF₁ recebe a denominação de dose provocativa 20% (DP₂₀). O teste da metacolina avalia a responsividade da musculatura lisa das vias aéreas, todavia, os mecanismos pelos quais a responsividade à metacolina aumenta ou diminui são ainda pouco conhecidos. Uma DP₂₀ < 8 mg/ml indica hiper-responsividade brônquica. A metacolina é mais utilizada do que a histamina devido à baixa incidência de efeitos colaterais e por demonstrar melhor reprodutibilidade.

O teste de provocação pela metacolina apresenta alta sensibilidade para identificar pacientes com asma, porém deve ser ressaltado que a HRB pode ocorrer em outras condições como na fibrose cística, traqueobronquite viral, na DPOC, na atopia sem asma, em fumantes, na insuficiência cardíaca e naqueles com função pulmonar no limite inferior ao normal. Mesmo os pacientes com rinite que não apresentam sintomas torácicos podem ter o teste de provocação positivo. A ausência de HRB após o teste de provocação com a metacolina expressa uma forte evidência contra o diagnóstico de asma.



A DP₂₀ é muito baixa em pacientes com asma quando comparada a atópicos sem asma e indivíduos normais. Em indivíduos normais, altas doses ou concentrações do agente broncoconstritor podem causar redução do calibre brônquico, porém a magnitude da resposta é limitada, isto é, existe um ponto no qual constrição adicional não irá ocorrer, apesar do aumento da dose do agente utilizado. Em outras palavras, ocorre um *plateau* na curva dose-resposta antes que uma broncoconstrição exagerada (p.ex. 40% do VEF₁) ocorra. Em indivíduos atópicos sem asma e naqueles com asma leve, o limiar de dose ou concentração pode ser baixo, revelando hipersensibilidade, porém a resposta máxima pode ser limitada por um *plateau* similar ao dos indivíduos normais. Na asma moderada ou severa, a dose limiar tende a ser baixa, porém o broncoespasmo continua a aumentar com o aumento das doses, com pequeno efeito *plateau* (Figura 6).

Além da metacolina e histamina outros testes que utilizam estímulos diretos são utilizados como o carbachol, a PGD₂ e os leucotrienos C₄, D₄, E₄.

A inalação de ar frio com alta ventilação-minuto, mantendo-se a PaCO₂ constante (hiperpnéia isocápnica), é um teste de provocação (indireto) capaz de induzir broncoconstrição transitória em pacientes cujo diagnóstico de asma é incerto.

Ar frio, exercício, hiperventilação e poeiras inertes são estimulantes comuns da hiper-responsividade brônquica em asmáticos. Estes estímulos provocam um efeito indireto através de vias neural e humoral. Em geral, o estímulo indireto é mais específico para o diagnóstico da asma, enquanto que o estímulo direto usado no teste de broncoprovocação química é mais sensível.

A água destilada veiculada através de inalação por nebulizador ultra-sônico determina apenas tosse em indivíduos normais. Em asmáticos determina tosse e broncoconstrição. A maioria dos asmáticos apresenta broncoconstrição após a inalação de < 2 ml

de água destilada. O grau de responsividade brônquica é similar à resposta ao exercício e à hiperpnéia eucápica. Um período refratário ocorre após a nebulização ultra-sônica em cerca de ~50% dos pacientes.

O dióxido de enxofre inalado (SO₂) tem sido utilizado como teste útil para discriminar os pacientes com asma daqueles com limitação crônica do fluxo aéreo e dos normais. Todos os asmáticos parecem responder a este estímulo, embora a resposta não seja cumulativa, como os testes com histamina e metacolina. Mais recentemente, outro teste utilizando agente estimulante indireto, a inalação da adenosina 3' 5' monofosfato (AMP), tem sido utilizado como teste de provocação, estimulando a liberação de histamina pelos mastócitos, provavelmente por estimulação do receptor A_{2B}, determinando a mobilização de reservas de cálcio intracelular. É altamente sensível e específico para a asma, distinguindo asmáticos de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

A bradicinina causa contração das vias aéreas pela estimulação de receptores B₂. A bradicinina é metabolizada por várias peroxidases, sendo as mais importantes, a carboxipeptidase N (quinase I), ACE e a NEP. O efeito broncoconstritor da bradicinina é em parte mediado via nervos vagais colinérgicos.

A broncoconstrição induzida pelo propranolol é geralmente menos tolerada pelos pacientes do que a induzida pela metacolina, histamina e adenosina. Em função deste fato e por apresentar reversão mais difícil através de inalação com β₂-agonistas, sua utilização como teste de provocação foi abandonada.

Ao contrário dos agentes não-seletivos, os estímulos seletivos provocam broncoconstrição apenas em certos asmáticos. Estas respostas podem ser imunologicamente mediadas ou não-imunológicas. Estímulos comuns não-imunológicos incluem os antiinflamatórios não-hormonais, a >>>aspirina, os alimentos e os >>>aditivos alimentares (p.ex. os sulfitos).

A execução do teste de broncoprovocação deve levar em conta o risco de broncoconstrição imposto ao paciente. Existem contra-indicações relativas e absolutas para o teste, listadas na **Tabela 3**.

Tabela 3 — Contra-indicações para os testes de broncoprovocação

Absolutas
Severa limitação ao fluxo aéreo (VEF ₁ < 50% do teórico ou < 1,0 l)
Infarto do miocárdio ou AVC nos últimos 3 meses
Hipertensão arterial não-controlada (P. sistólica > 200, P. diastólica > 100)
Aneurisma da aorta
Relativas
Moderada limitação ao fluxo aéreo (VEF ₁ < 60% do teórico ou < 1,5 l)
Incapacidade de executar uma espirometria aceitável
Uso de inibidores da colinesterase para a miastenia gravis
Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999. American Thoracic Society. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000; 161:309-329.

Para o diagnóstico e monitoramento da asma em termos práticos, utilizam-se pequenos aparelhos, que medem o pico de fluxo expiratório (PFE) (**Tabela 4**).

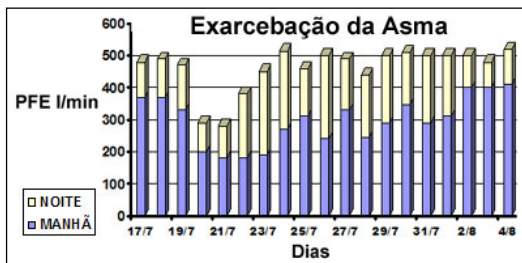
Tabela 4 — Diagnóstico da Asma Através da Medida do PFE

PFE aumenta > 15% 15-20 minutos após a inalação de broncodilatador beta-agonista de curta duração de ação: ex: salbutamol, terbutalina, fenoterol
PFE varia > 20% entre a medida matinal ao acordar e a medida efetuada 12 h após, em pacientes que fazem uso de broncodilatador, ou > 10% naqueles que não utilizam broncodilatador
O PFE diminui > 15% após 6 minutos de corrida ou exercício

A variabilidade diurna do PFE tem sido um método clínico aceitável no controle da asma e avaliação da asma ocupacional. A variabilidade diurna normal no PFE em indivíduos não-asmáticos é de 10% ou menos, aumentando consideravelmente em pacientes com hiper-responsividade brônquica e asma grave. O PFE correlaciona-se bem com o VEF₁ (27), porém não de forma uniforme. O VEF₁ reflete alterações em grandes e médias vias aéreas, enquanto que o PFE registra somente mudanças em grandes brônquios. O PFE não substitui o VEF₁ no diagnóstico inicial da asma, porém constitui-se em útil alternativa à espirometria, na monitorização da limitação ao fluxo aéreo e progressão da obstrução.

Em indivíduos normais o PFE é determinado pelo tamanho dos pulmões, pela elasticidade pulmonar, pelas dimensões e complacência das vias aéreas intratorácicas centrais, e pela força e velocidade de contração dos músculos expiratórios (principalmente abdominais). A resistência friccional das vias aéreas e particularmente as das pequenas vias aéreas, têm apenas pequena contribuição.

Vários estudos clínicos demonstram que alguns pacientes com asma não são capazes de perceber o agravamento de sua obstrução brônquica, ao contrário daqueles que percebem pequenas mudanças. Cerca de 15% dos pacientes asmáticos não notam quando o seu VEF₁ é menor que 50% do teórico previsto, sendo que não existe nenhum procedimento clínico que ajude o médico a distinguir este grupo de pacientes. Estes pacientes devem ser acompanhados através da monitorização regular do PFE.



Beneficiam-se também com este procedimento os pacientes que apresentam excessivas variações diurnas no PFE, quando a incidência de morte súbita é elevada, detectando-se os pacientes com alto risco de ataques de asma quase-fatal ou fatal. O PFE é utilizado também para orientar os pacientes quanto a utilização e doses de medicamentos, favorece o controle da doença e reduz a sua morbidade.

O PFE é medido em aparelhos portáteis, baratos, sendo ideal para o acompanhamento domiciliar e ocupacional (**Figura 7**). O paciente deve ser bem instruído quanto à forma da realização das medidas. É um exame que demanda cooperação, dependendo muito do esforço muscular desenvolvido na expiração forçada. Devem ser efetuadas três medidas da expiração forçada (intervalos de um a dois minutos) que devem ser iniciadas sempre imediatamente após a inspiração pulmonar máxima, considerando-se o maior resultado obtido na série.

A utilização do PFE apresenta certas limitações como:

- 1 Ser esforço-dependente
- 2 Não revelar a obstrução de pequenas vias aéreas
- 3 Ser difícil detectar o mau funcionamento do aparelho
- 4 Não substituir a espirometria para o diagnóstico inicial da asma
- 5 Não apresentar nenhuma contribuição na asma leve
- 6 Uma medida mal realizada pode propiciar erros na medicação
- 7 Uma má avaliação pelo paciente pode retardar a procura de cuidados médicos
- 8 Poder contribuir para a não aderência ao tratamento
- 9 A possibilidade de contaminação do aparelho por fungos
- 10 A utilidade da variabilidade do PFE como teste diagnóstico é limitada pela baixa sensibilidade

Para o cálculo da variabilidade diurna, o paciente deve medir o PFE imediatamente ao acordar, antes da utilização de qualquer broncodilatador, e à noite, após broncodilatador. Uma variabilidade maior que 20% em adultos e 30% em crianças é indicativa de asma.

$$\text{Variabilidade diária} = \frac{\text{PFE}_{\text{noite}} - \text{PFE}_{\text{matinal}} \times 100}{0.5 \times (\text{PFE}_{\text{noite}} + \text{PFE}_{\text{matinal}})}$$

O PFE é importante em pacientes que são incapazes de perceber o agravamento da obstrução, ao contrário daqueles que percebem pequenas mudanças. O PFE é capaz de detectar uma crise em sua fase inicial, algumas horas antes do aparecimento dos sintomas, pois quando detectamos sibilância à ausculta, o PFE já caiu 20 a 25%. No entanto, um PFE < 50% do teórico (ou do melhor resultado do próprio paciente) representa severa obstrução. Todavia, para um paciente em que o melhor PFE é de 200 l/min, uma queda para 120 l/min (60% de seu melhor resultado) pode significar obstrução muito severa, com potencial risco de vida. Devem ser efetuadas quatro medidas diárias, distribuídas desde o despertar até a hora de deitar. Se acordar de madrugada ou apresentar sintomas durante o dia, novas medidas são efetuadas (28).

»Técnica Correta para medir o Pico de Fluxo Expiratório (PFE) - Figura 8



Tabelas com Valores de Referência para PFE em função do Sexo, Idade e Altura.

Tabela 5 – PFE: Valores de Referência para o Sexo Masculino - Idade (anos)/Altura (cm) - Limite Inferior da Normalidade em litros/min																		
	5	8	11	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
100	24	24	24															
105	51	51	51															
110	77	77	77															
115	104	104	104															
120	130	130	130															
125	156	156	156															
130	183	183	183															
135	209	209	209															
140	236	236	236	414	456	481	494	499	497	491	480	467	452	436	418	400	381	362
145	262	262	262	423	466	491	504	509	508	501	491	477	462	445	427	408	389	370
150	289	289	289	432	475	501	514	519	518	511	500	487	471	454	436	417	397	378
155	315	315	315	440	484	510	524	529	527	520	510	496	480	463	444	425	405	385
160	342	342	342	448	492	519	533	538	536	530	519	505	489	471	452	432	412	392
165	368	368	368	456	500	527	542	547	545	538	527	513	497	479	460	440	419	399
170	394	394	394	463	508	535	550	555	554	546	535	521	504	486	467	447	426	405
175	421	421	421	469	515	543	558	563	561	554	543	528	512	493	474	453	432	411
180				476	522	551	566	571	569	562	550	536	519	500	480	459	438	417
185				482	529	558	573	578	576	569	557	543	525	506	486	465	444	422
190				488	536	564	580	585	583	576	564	549	532	513	492	471	450	428
Valores referentes ao Limite Inferior da Normalidade dos estudos de:																		
Crianças: <i>Godfrey S et al Bri J Dis Chest</i> 1970; 64:15.																		
Adultos: <i>Gregg I, Nunn AJ. BMJ</i> 1989; 298:1068.																		
Limite de 90% de confiança.																		

Tabela 6 – PFE: Valores de Referência para o Sexo Feminino - Idade (anos)/Altura (cm) -Limite Inferior da Normalidade em litros/min

	5	8	11	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
100	39	39	39															
105	65	65	65															
110	92	92	92															
115	118	118	118															
120	145	145	145															
125	174	171	171															
130	197	197	197															
135	224	224	224															
140	250	250	250	348	369	380	384	383	379	371	362	352	340	328	316	302	289	276

145	276	276	276	355	376	387	391	390	385	378	369	358	347	334	321	308	294	281
150	303	303	303	360	382	393	397	396	391	384	375	364	352	340	327	313	300	286
155	329	329	329	366	388	399	403	402	397	390	381	370	358	315	332	318	304	290
160	356	356	356	371	393	405	409	408	403	396	386	375	363	350	337	323	309	295
165	382	382	382	376	398	410	414	413	408	401	391	380	368	355	341	327	313	299
170	408	408	408	381	403	415	419	418	413	406	396	385	372	359	346	331	317	303
175	435	435	435	385	408	420	424	423	418	411	401	389	377	364	350	335	321	307
180				390	413	425	429	428	423	415	405	394	381	368	354	339	325	310
185				394	417	429	433	432	427	419	409	398	385	372	358	343	328	314
190				398	421	433	438	436	432	424	414	402	389	375	361	347	332	317

Valores referentes ao Limite Inferior da Normalidade dos estudos de:

Crianças: *Godfrey S et al Bri J Dis Chest 1970; 64:15.*

Adultos: *Gregg I, Nunn AJ. BMJ 1989; 298:1068.*

Limite de 90% de confiança.

Avanços nos métodos de calibração para o fluxo, usando sistemas de bomba computadorizados, permitiram a obtenção de perfis de fluxo muito precisos. Estes sistemas demonstraram em 1991 que a calibração original dos medidores de fluxo, atualmente utilizados, era inexata com com uma leitura superestimada na faixa média de medida.

A partir de 1º de setembro de 2004 novos aparelhos para medir o pico de fluxo foram introduzidos na Europa, substituindo o tradicional modelo de Wright, disponível para prescrição no Reino Unido, de acordo com as normas do *National Health Service* (NHS), desde 1990. Os medidores de fluxo são fabricados no novo padrão Europeu, o EN 13826 (29), baseado na medida do fluxo absoluto que obtém medidas semelhantes àquelas por espirometria convencional (pneumotacografia), quando se consegue uma avaliação mais precisa de fluxos em todas as faixas de leitura (baixa, média e alta).

É por demais conhecido que as imperfeições das medidas do aparelho de Wright não são sistemáticas, variando através das várias faixas de leitura. Por não ser linear, fornece leituras na faixa média com valores superiores a 30% do real. Esta escala foi utilizada para o diagnóstico e manejo da asma no Reino Unido e na Europa desde 1959. A variabilidade do PFE é uma das características da asma. Como o PFE do paciente varia durante o dia nas várias medidas efetuadas, a não linearidade pode distorcer o verdadeiro valor da variabilidade diurna. Um estudo avaliando um grupo de pacientes com asma moderada e severa constatou que a variabilidade e a gravidade da doença foram subestimadas em 30% (30). Este falso resultado influenciou na terapêutica pois cerca de 20% dos doentes não elevaram, como deveriam fazer, as doses do corticóide. Estes valores inexatos repercutem mais nos indivíduos com pouca percepção dos sintomas e conseqüente agravamento de sua doença, geralmente aqueles com asma mais severa, impedindo um diagnóstico mais precoce do deterioramento de sua condição clínica.

A escala de Wright superestima mudanças no fluxo em sua faixa média, subestimando nas faixas menor e maior. O ideal é que tanto os pacientes como os médicos utilizem a mesma escala de medida, o que em certos países não ocorrerá a curto espaço de tempo, pelas dificuldades na troca de todos os aparelhos, o que demanda um custo elevado e programas de educação em larga escala para melhor informar os pacientes sobre a mudança. Se as medidas forem efetuadas usando o Mini-Wright, é possível converter desta escala para a nova sempre que necessário, através de tabelas de equivalência ([Clicar aqui para converter leituras de PFE](#)).

Quanto as tabelas utilizadas para obtenção de valores de referência, como foram baseadas na tradicional de Wright, não devem mais ser utilizadas até que se disponha de uma equivalente utilizando a escala EU. Todavia, é possível converter os valores teóricos, utilizando a mesma fórmula já desenvolvida e apresentada no parágrafo acima.

Vários gases, como o NO (óxido nítrico), o CO e hidrocarbonetos têm sido medidos no ar exalado de adultos e crianças. Mais recentemente, marcadores não voláteis e mediadores (peróxido de hidrogênio, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas, produtos de peroxidação de lipídios...) têm sido detectados no ar exalado e condensado. Estes marcadores exalados têm sido utilizados para monitorar a inflamação das vias aéreas e o estresse oxidativo na asma e na DPOC, assim como no acompanhamento da resposta terapêutica durante o tratamento com corticóides, modificadores de leucotrienos etc.

Em 1993, a asma foi a primeira doença a ser associada à níveis elevados de NO exalado, e desde então centenas de estudos foram efetuados tentando discernir o possível papel do NO na monitorização da doença, bem como o seu papel como molécula efetora.

O NO é um radical livre gasoso, com uma meia-vida extremamente curta, de alguns segundos. Na asma o NO é o teste de respiração exalada mais utilizado na prática clínica. Trata-se de um teste útil, prático, confortável, sensível, reprodutível, não-invasivo, e que apresenta forte correlação com a inflamação das vias aéreas.

A medida é efetuada através de aparelhos que utilizam analisador de gás NO (**Figura 9**) por quimiluminescência, de alta sensibilidade e especificidade, capaz de detectar moléculas de NO em muito baixas concentrações. O teste é efetuado em respiração única: a) na posição sentada o paciente esvazia os pulmões; b) através da peça bucal o paciente inala ar isento de NO, eliminando a possibilidade de qualquer contaminação através do ar ambiente, até o nível da CPT; c) passa então a exalar lentamente através da peça bucal, mantendo fluxo constante (50ml/s), quando ao final efetua-se a leitura. Para evitar a contaminação com o NO proveniente dos seios nasais, o paciente exala contra uma pressão positiva, para "fechar" o palato mole.

Os corticóides não têm efeito no NO exalado em indivíduos normais (31), porém reduzem a FE_{NO} em asmáticos, principalmente naqueles com doença severa (32,33). Na asma atópica, níveis elevados exalados (bucal e nasal) de NO correlacionam-se de forma significativa com os testes cutâneos, a IgE total e a eosinofilia sanguínea. A FE_{NO} é extremamente sensível ao tratamento





com corticóides, sendo que a redução no NO pode ser detectada após 6 h de uma única dose de corticóide nebulizado, ou dentro de 2-3 dias após o tratamento com corticóide inalado (34-36). Níveis persistentemente elevados da FE_{NO} em pacientes asmáticos tratados com corticóides refletem ou a pouca aderência do paciente ao tratamento um tratamento não eficaz (37,38).

Recentemente o monóxido de carbono passou a ser utilizado também como um marcador da inflamação em pacientes com asma. Zayasu *et al.* (39) efetuaram estudo em asmáticos sintomáticos não-fumantes e sem tratamento, antes e após a terapia com corticóide inalado. Um analisador de CO, com detector infravermelho (Bedfont EC50) com resolução de mais ou menos 1 ppm, foi utilizado para medir o gás exalado após 20 segundos de apnéia. Valores elevados foram encontrados em asmáticos não-tratados, com redução após terapêutica esteróide por inalação. Existe uma boa correlação entre a mudança no CO exalado (eCO) com as mudanças no percentual de eosinófilos no escarro sugerindo uma ligação entre um marcador já aceito da inflamação com e CO exalado. O CO eleva-se também durante as exacerbações da asma, retornando aos valores basais com o tratamento (40).

Este teste apresenta limitações, como por exemplo, a interferência que ocorre quando de infecções respiratórias superiores, que se caracterizam por elevar o eCO (41).

[Informações Médicas](#)
[Home](#)

[Anterior << Características Patológicas](#)

[Próximo >> Diagnóstico da Asma](#)

Bibliografia:

01. Macklem PT. Mechanical factors determining maximum bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1989; 2 (Suppl):516.
02. Macklem PT. The clinical relevance of respiratory muscle research. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:812.
03. Macklem PT. The importance of excessive bronchoconstriction in asthma. *Glorn It Allergol Immunol Clin* 1992; 2:275.
04. Blackie SP, Al Majed S, Staples CA, et al. Changes in total lung capacity during acute spontaneous asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:79.
05. Woolcock AJ, Read J. The static elastance properties of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98:788.
06. Hillman DR, Finucane KE. The effect of hyperinflation on the lung elasticity in healthy subjects. *Respir Physiol* 1983; 54:295.
07. Muller N, Bryan AC, Zamel N. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine-induced asthma. *J Appl Physiol* 1980; 49:869.
08. Muller N, Bryan AC, Zamel N. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol* 1981; 50:279.
09. Ward ME, Roussos C, Macklem PT. Respiratory mechanics, in Murray JF, Nadel JA (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994, pp 90-138.
10. Gold WM, Kaufman HS, Nadel JA. Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients before and after therapy. *J Appl Physiol* 1967; 23:433.
11. Hohlfeld JM, Ahlf K, Enhornring G, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1803.
12. Van der Graaf EA, Jansen HM, Lutter R et al. Surfactant protein A in bronchoalveolar lavage fluid. *J Lab Clin Med* 1992; 120:252.
13. McFadden ER Jr, Lyons HA. Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968; 278:1027.
14. Hypoxemia and hypocapnia in asthma. *N Engl J Med* 1968; 248:1068.
15. Jamison JP, Glover PJ, Wallace WE. Comparison of the effects of inhaled ipratropium bromide and salbutamol on the bronchoconstrictor response to hypocapnic hyperventilation in normal subjects. *Thorax* 1987; 42:809.
16. Reynolds AM, McEvoy RD. Tachykinins mediate hypocapnia-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1989; 67:2454.
17. Lindeman KS, Croxton TL, Lande B, et al. Hipocapnia induced contraction of porcine airway smooth muscle. *Eur Respir J* 1998; 12:1046-1052.
18. Sterling GM. The mechanism of bronchoconstriction due to hypocapnia in man. *Clin Sci* 1968; 34:277-285.
19. Laffey JG, Kavamagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347:43.
20. van den Elshout FJ, van Herwaarden CL, Folgering HT. Effects of hypercapnia and hypocapnia on respiratory resistance in normal and asthmatic subject. *Thorax* 1991; 46:28.
21. O'Cain CF, Hensley MJ, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr. Pattern and mechanism of airway response to hypocapnia in normal subjects. *J Appl Physiol* 1979; 47:8.
22. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:2855.
23. Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:108.
24. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC, Shann SA. Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 1990; 98:651.
25. Palmer K, Diamant ML. Effect of salbutamol on spirometry and blood-gas tensions in bronchial asthma. *Br Med J* 1969; 1:31.

26. Tiffeneau R: Mesure de la sensibilité pulmonaire à l'acétylcoline et à l'histamine. *In* cie Me Ed. ed. Examen pulmonaire de l'asthatique: Deductions, diagnostiques, prognostiques, et yherapeutiques, vol 55. Paris, France Libraries de L'Academie de Medicine, 1997: p75.
27. Paggiaro PL, Moscato G, Giannini D, Di Franco A, Gherson G. Relationship between peak expiratory flow (PEF) and FV 1 . *Eur Respir J* 1997; 10:Suppl.24 11s.
28. Jansen JM, Plotkowski LM, Bohadana AB. Controle domiciliar de "peak-flow". *JBM* 1982; 42:122.
29. Miller MR. Peak expiratory flow meter scale changes: implications for patients and health professionals. *Airways J* 2004; 2:80.
30. Milles JF, Tunnicliffe W, Cayton RM, Ayres JG, Miller MR. Potential effects of correction of inaccuracies of the mini-Wright peak expiratory flow meter on the use of an asthma self-management plan. *Thorax* 1995; 51:403.
31. Yates DH, Kharitonov AS, Robbins RA, Thomas OS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:892.
32. Baraldi E, Darlo C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N, Paganini N, Zacchelo F. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and Young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1284.
33. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Darlo C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997; 131:381.
34. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticosteroids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatics patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:454.
35. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9:196.
36. Kharitonov SA, Donnelly LE, Corradi M, Montuschi P, Barnes PJ. Dose-dependent onset and duration of action of 100/400 mcg budesonide on exhaled nitric oxide and related changes in other potential markers of airway inflammation in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 2000; 161:A186.
37. Artlich A, Bush T, Lewandowski K, Jonas S Gortner L, Falke KJ. Childhood asthma: exaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999; 13:1396.
38. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham B, Chung KF, Barnes PJ. For the Asthma and Allergy Group. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticost e roids. *Thorax* 1998; 53:1030.
39. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1140.
40. Uasuf CG, Jatakanon A, James A et al. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma. *J Pediatr* 1999; 135:569.
41. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:311.

**Informações Médicas
Home**

Design by Walter Serralheiro

[Anterior << Características Patológicas](#)

[Próximo >> Diagnóstico da Asma](#)