



# Asma Brônquica

## Tratamento da Asma

### Monitoramento da Inflamação

As características principais da asma são a limitação intermitente ao fluxo aéreo, a presença de hiper-responsividade brônquica (HRB), a inflamação brônquica e o remodelamento. De todas, a inflamação é a manifestação principal, sendo os corticóides por inalação as drogas de primeira linha para o seu tratamento, prescritos para a asma leve persistente, moderada e severa.

O tratamento dos pacientes com asma depende do monitoramento dos sintomas e da função pulmonar (VEF<sub>1</sub>, PFE). Como pôde ser avaliado nos capítulos anteriores, a inflamação brônquica pode estar presente em pacientes asmáticos, mesmo quando assintomáticos, sugerindo que parâmetros clínicos e da função pulmonar não são suficientes para refletir a extensão da inflamação.

A avaliação da inflamação brônquica pode ser efetuada através de procedimentos invasivos (broncoscopia com biópsias e lavado broncoalveolar) ou não-invasivos, que incluem os testes de provocação diretos e indiretos e os marcadores biológicos da asma (**Tabela 1**).

**Tabela 1 – Marcadores Biológicos na Asma**

Marcadores Biológicos na Asma
<b>Sangue/Soro</b>
Eosinófilos
Proteína eosinofílica catiônica (ECP)
Peroxidase eosinofílica (EPO)
Receptor solúvel da Interleucina-2 (sIL-2R)
<b>Urina</b>
9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF <sub>2</sub>
Leucotrieno E <sub>4</sub>
Proteína X eosinofílica (EPX)
<b>Escarro Induzido</b>
Mediadores Solúveis
Celularidade
<b>Ar Exalado</b>
Óxido Nítrico (NO)

Monóxido de Carbono (CO)
Hidrocarbonetos
<b>Condensado Respiratório</b>
Peróxido de Hidrogênio
Metabólitos dos leucotrienos
8-isoprostane F 2 $\alpha$
Nitrotirosina
Adenosina
<b>Escarro Induzido</b>
Mediadores Solúveis
Celularidade

### Testes de Provocação

A hiper-responsividade das vias aéreas (HRB) é uma das características da asma, estando diretamente relacionada à inflamação, sendo avaliada pelos chamados testes de provocação. A HRB é um aumento anormal na limitação ao fluxo aéreo após exposição a estímulos, sendo que a maioria dos pacientes com asma sintomática apresenta HRB mensurável. Pacientes com asma leve, durante as exacerbações, apresentam vias aéreas menos responsivas do que aqueles com asma severa (1).

Um grande número de estudos detectou correlações entre a HRB e os componentes celulares da inflamação brônquica, com a variação do calibre das vias aéreas, com os sintomas e com a gravidade clínica da doença. Por outro lado, igual número de publicações não obteve correlação significativa entre os marcadores de inflamação e o grau de HRB (2,3). A aplicabilidade clínica dos testes de provocação para a monitoração da inflamação ainda está por ser determinada, em decorrência de controvérsias. Por exemplo, Sont *et al.* (4) em estudo recente propuseram a incorporação do teste de provocação à metacolina como um teste adicional para o acompanhamento e ajuste da terapia antiinflamatória. Por outro lado, Crime *et al.* (5) não encontraram associação entre hiper-responsividade e inflamação brônquicas. Nesta publicação, a análise por regressão múltipla não revelou correlação significativa entre o grau de responsividade à metacolina e o número de células inflamatórias no escarro, no lavado broncoalveolar e em biópsias brônquicas. Crime *et al.* (5) utilizaram uma grande amostra com cerca de 71 pacientes, sendo que a HRB encontrada independia do número de células inflamatórias na mucosa ou luz das vias aéreas. Deve levar-se em consideração que apesar de ser um teste bem padronizado, sua execução não pode ser considerada fácil, não sendo também isenta de riscos.

### Marcadores de Sangue

A contagem dos eosinófilos e a dosagem da ECP sérica, são pouco utilizadas como marcadores em virtude de fraca correlação da eosinofilia do soro com o número de eosinófilos obtidos através de biópsia brônquica (6), apresentando pouca especificidade para a doença. A correlação da ECP com o número de eosinófilos das biópsias também é variável, com baixa especificidade. O aumento da ECP não é encontrado somente na asma, ocorrendo em outras doenças como, por exemplo, a fibrose cística. A ECP é mais sensível do que a mera contagem dos eosinófilos sangüíneos porém, menos sensível do que a contagem dos eosinófilos no escarro (7). Outros marcadores têm sido propostos como o receptor solúvel da IL-2 (CD25), ainda desprovido de avaliações mais detalhadas e de larga escala (8,9).

### Marcadores Urinários

A peroxidase urinária eosinófilica (EPO) oferece uma vantagem sobre a ECP do soro, por ser menos invasiva, especialmente quando da análise em pacientes pediátricos com asma. Outras investigações em curso analisam os metabólitos eicosanóides na urina, como o LTE<sub>4</sub> e o 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> (10). Vários estudos têm demonstrado o aumento basal significativo da excreção do LTE<sub>4</sub> em pacientes com asma, principalmente os sensíveis a aspirina (11-13).

### Escarro Induzido

Durante os últimos anos, um método utilizado no passado para o diagnóstico bacteriológico da tuberculose foi reintroduzido na prática clínica para permitir um rápido diagnóstico (não-invasivo) de infecções oportunistas em pacientes com SIDA (14). Trata-se da indução da produção de escarro através de nebulização ultra-sônica de solução salina hipertônica. A partir do começo da década de 90, o método foi adotado por alguns investigadores para o estudo da inflamação da asma (15-20).

Esta nova aplicação, para uma técnica antiga, foi padronizada (**Tabela 2**) ao longo dos últimos anos, passando a ser utilizada tanto em protocolos de pesquisa como na clínica. No escarro induzido de indivíduos normais, o tipo celular predominante é o macrófago, com pequenas quantidades de neutrófilos. Em pacientes com DPOC, aumentam os macrófagos, mas muito mais os neutrófilos e há até mesmo pequenas quantidades de eosinófilos.

O escarro colhido de pacientes com exacerbação da asma contém um alto número de eosinófilos (21) e de marcadores solúveis de inflamação, ocorrendo a redução de ambos com o tratamento com corticóides por via oral (22) e/ou por inalação (23,24), demonstrando que a contagem seriada do número destas células e a análise dos mediadores pode ser útil para o monitoramento do tratamento, para a avaliação da adesão e para a determinação da gravidade da doença.

### Tabela 2 – Protocolo para obtenção de escarro induzido

1 – Pré-tratamento do paciente com 200 $\mu$ g de salbutamol ou equivalente.
2 – Efetuar prova de função pulmonar antes e 10 minutos após inalação do $\beta_2$ -agonista porém, antes da indução.
3 – Obliterar as narinas com um <i>pince-nez</i> .
4 – Iniciar a indução ou com solução salina normal (em pacientes com alto risco), ou 4,5% de solução salina; ou iniciar com 3% e progredir até 5%, com mudanças de concentração a cada 5 minutos de intervalo.
5 – Solicitar ao paciente que expectore sempre que sinta necessidade de fazê-lo ou a cada cinco minutos de intervalo.
6 – Verificar o VEF <sub>1</sub> e no caso de não disponibilidade de espirometria, utilizar o PFE a cada 5 minutos.
7 – Continuar a indução por 3 X 5 minutos e se necessário por mais 5 minutos, caso a amostra não seja adequada.
8 – Interromper o procedimento após 20 minutos ou se houver queda de 20% no VEF <sub>1</sub> ou PFE.

Esta metodologia, de boa reprodutibilidade, validade e responsividade ainda não é largamente utilizada em nosso meio, nem na prática clínica, nem como instrumento para o diagnóstico ou para o acompanhamento seriado da doença, pois trata-se de um exame com certas características técnicas especializadas que demandam recursos (25).

O escarro é induzido através da inalação de solução salina hipertônica a 3% por períodos de 3 – 7 minutos ou 3, 4 e 5% por período de 5 minutos para cada percentual. Esta técnica pode ser aplicada em adultos e crianças acima de sete anos, podendo ser repetida em várias ocasiões. O aumento da resistência das vias aéreas através de solução salina hipertônica, que é um potente estímulo broncoconstritor indireto, pode ser minimizado pela nebulização prévia com  $\beta_2$ -agonista, o que não altera a avaliação da celularidade (26). No caso de pacientes com asma moderada/severa ou em vigência de crise, utiliza-se a solução isotônica (0,9%) que proporciona maior segurança, com resultados comparáveis aos obtidos pela nebulização com solução hipertônica, tanto na contagem celular de eosinófilos e neutrófilos como na avaliação dos mediadores/proteínas da fase líquida (27).

O mecanismo da produção de escarro após provocação com solução salina hipertônica não é de todo conhecido. O sucesso da técnica parece estar relacionado à redução na viscosidade do muco traqueobrônquico por aumento do fluxo de água através do epitélio, ao aumento no volume secretado pelas glândulas das vias aéreas, ao aumento do *clearance* mucociliar e pela estimulação dos receptores da tosse. Os efeitos adversos da inalação incluem a queda do VEF<sub>1</sub> (5-7%), queda na saturação de oxigênio e desconforto no paciente. Aconselha-se interromper a nebulização se ocorrer queda do VEF<sub>1</sub>  $\geq$  20%.

As técnicas usadas para induzir e processar o escarro diferem pouco entre os vários grupos (28). Utiliza-se um nebulizador ultra-sônico de débito moderado (ao redor de 1 ml/min) pois apresenta uma performance superior ao nebulizador de jato (tradicional) que apresenta baixo débito. Em alguns centros, o escarro é induzido pela inalação de concentrações progressivas de solução salina hipertônica por períodos fixos de tempo, enquanto que em outros centros a concentração é fixa, com períodos de tempo mais prolongado. A duração da inalação deve ser de 15 minutos, prorrogáveis por mais 5 minutos se uma amostra adequada não for obtida.

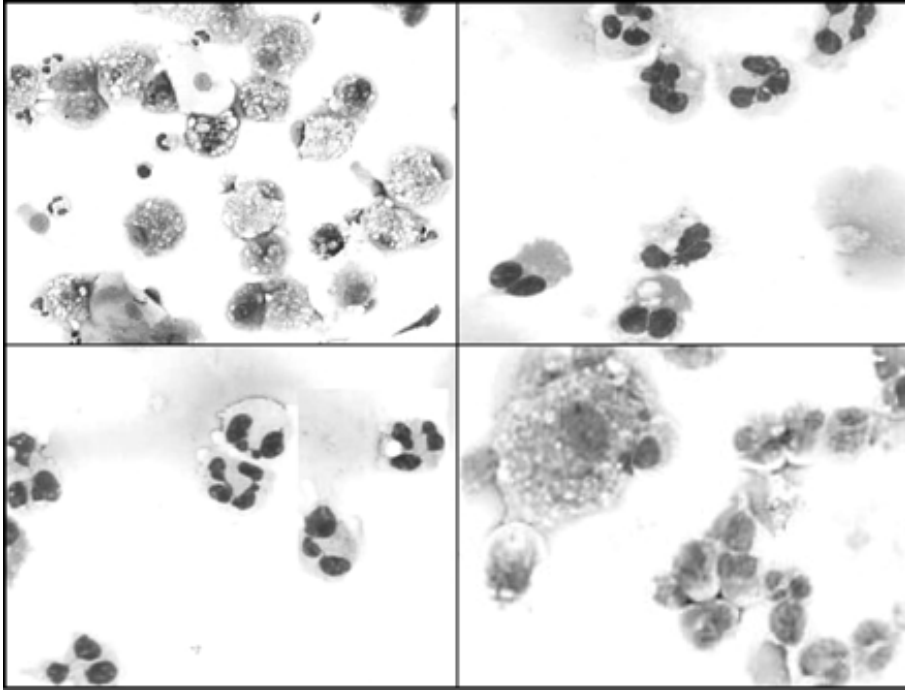
O processamento do material expectorado também difere, pois a saliva é um contaminante que pode influir na interpretação do exame. A contaminação salivar pode ser minimizada pela seleção microscópica da porção mucocelular viscosa da amostra (29,30). Uma segunda técnica processa toda a amostra, que engloba a saliva e o escarro. Outra técnica consiste na coleta seletiva de saliva e escarro, visando evitar a contaminação pela saliva. O escarro colhido separadamente da saliva contém maior proporção de células viáveis (células epiteliais do trato inferior baixo, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, basófilos, linfócitos), e menor quantidade de células epiteliais escamosas que provêm do trato respiratório superior, propiciando uma avaliação celular de melhor qualidade.

Alguns procedimentos tentam evitar a contaminação com as células epiteliais. Preconiza-se lavar a boca com água antes de cada expectoração, secando-a com lenço de papel. Recomenda-se assoar o nariz antes da indução para minimizar a contaminação com a descarga pós-nasal. No entanto, durante a indução o nariz deve ser obliterado com um " *pince-nez* ".

O processamento do material deve ser efetuado o mais rápido possível, dentro de 2 h, pois existe a possibilidade de ocorrer dano do material celular assim como dos mediadores solúveis. As amostras são mantidas no gelo. O escarro é expectorado sobre uma placa de Petri e então removido para um tubo cônico onde é solubilizado.

As amostras selecionadas são colocadas em um tubo de poliestireno de 15 ml, liquefeitas pela adição de quatro vezes o seu volume, de um agente mucolítico, o ditiotreitól (DTT) a 0,1%, ou ditioeritritól (DTE), que se mostram mais eficazes na dispersão das células do que a técnica pela adição salina. Ambas atuam quebrando as pontes dissulfeto das grandes moléculas de mucina. A mistura é agitada por 15 segundos e aspirada e ejetada através de uma pipeta de Pasteur. O tubo de poliestireno é colocado em um agitador de mesa e a amostra

é agitada por 15 minutos. Logo após são adicionados 4 volumes de solução salina tamponada em fosfato de Dulbecco - D-PBS (*Dulbeccos phosphate buffered saline*) para sustar o efeito do DTT, prosseguindo a agitação por mais 5 minutos. A suspensão é filtrada através de um filtro de náilon com microporos de 48 µm, para a obtenção de uma amostra homogênea, sem *debris* e muco. A suspensão obtida é centrifugada a 790 x g por 10 minutos e o sobrenadante aspirado e armazenado em tubos Eppendorf a - 70° C para futura análise dos componentes da fase líquida, tais como citocinas (IL-1β, IL-5, IL-8, TNFα, RANTES...) e mediadores inflamatórios (ECP, triptase, fibrinogênio).

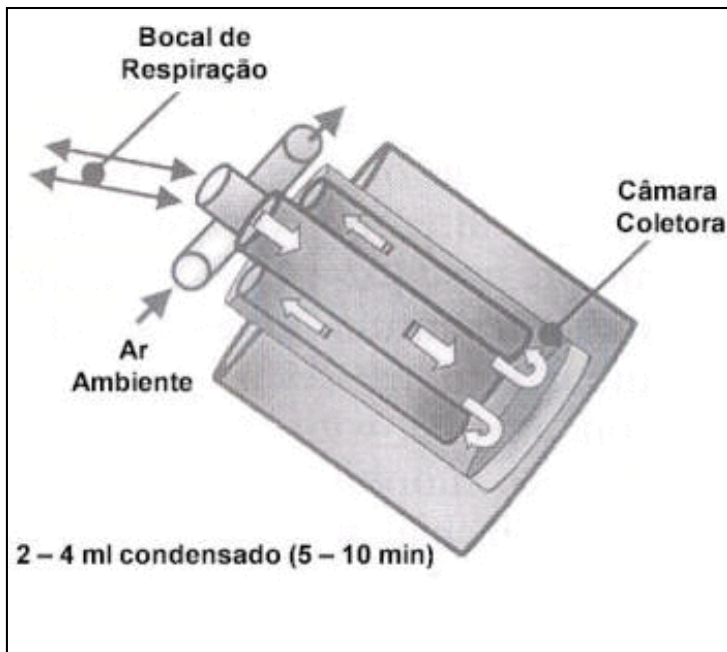


O conglomerado de células que se deposita no fundo (*cell pellet*) é aspirado por pipeta e a contagem total de leucócitos obtida através de uma câmara modificada de Neubauer (hemocitômetro). A viabilidade celular é determinada pelo método de exclusão do *trypan blue* (as células mortas aparecem em azul) e calcula-se o número absoluto de células por mg de escarro. Setenta e cinco µl da suspensão são colocados em recipientes de uma citocentrífuga e quatro citospinas codificadas são preparadas a 450 rpm por 6 minutos. As lâminas são secas e coradas geralmente pelo Giemsa, objetivando futura:

- Análise sob microscopia da composição celular da amostra (**Figura 1**);
- Coloração imunocitoquímica de marcadores celulares (EG-2, triptase, HLA-DR...);
- Citometria de fluxo para a determinação dos marcadores de superfície (eosinófilos, neutrófilos, linfócitos...).

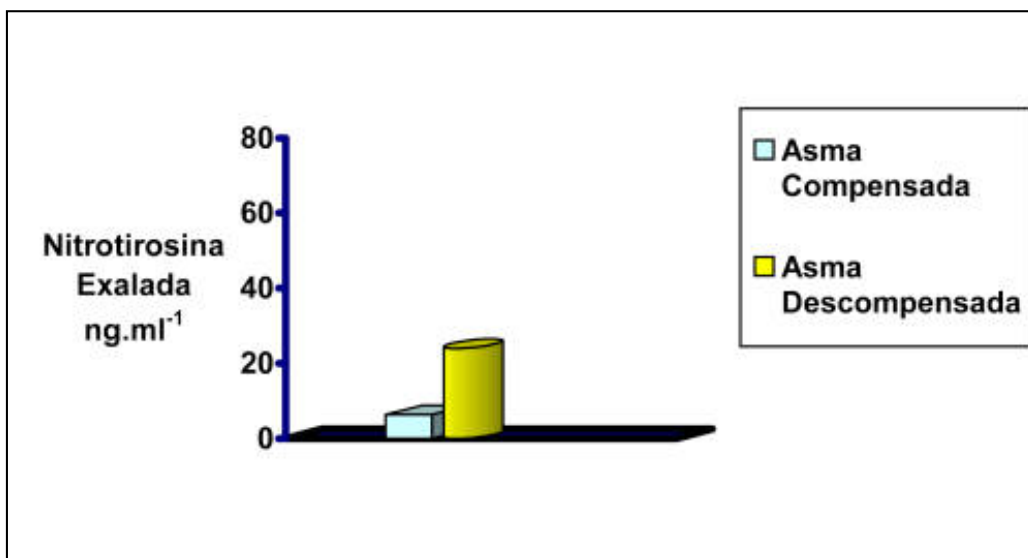
### Ar Exalado e Condensado

Vários gases, como o óxido nítrico (NO), o monóxido de carbono (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, adenosina, amônia, endotelina-1...) 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, DPOC, fibrose céstica e bronquiectasias, assim como no acompanhamento da resposta terapêutica durante o tratamento com corticóides, modificadores de leucotrienos etc.



O CO endogenamente produzido, considerado um marcador da inflamação e do estresse oxidativo (31), encontra-se moderadamente aumentado no adulto (32) e na asma pediátrica (33). Os níveis elevados de CO na asma estável ocorrem devido a elevação da expressão da Heme-oxigenase-1 (HO-1), enzima capaz de ser induzida por uma série de estímulos como, citocinas pró-inflamatórias, toxinas bacterianas, ozônio, etc. Devido a elevação da atividade HO-1, as concentrações de bilirrubinas no escarro induzido também se encontram elevadas. Em função da simplicidade da mensuração do CO e portabilidade dos analisadores de CO, esta técnica pode ser útil no monitoramento da asma pediátrica.

Outra abordagem é efetuada através da medida de mediadores não-voláteis no condensado do ar expirado, a fase líquida do ar exalado (**Figura 2**). Este é um procedimento não-invasivo, fácil de ser executado por crianças ou pacientes, mesmo com asma severa. O paciente respira através de uma válvula que impede a reinspiração (válvula unidirecional), com um obliterador nasal e um dispositivo que evita a contaminação com a saliva. Geralmente dez minutos são suficientes para obter 2-4 ml de amostra, sendo bem tolerado pelo paciente. Durante a expiração, o ar flui através de um condensador, resfriado a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Não se utiliza filtro entre o paciente e o condensador. O condensado é analisado por cromatografia gasosa e/ou extração espectrofotométrica, ou por imunoenensaio (34).

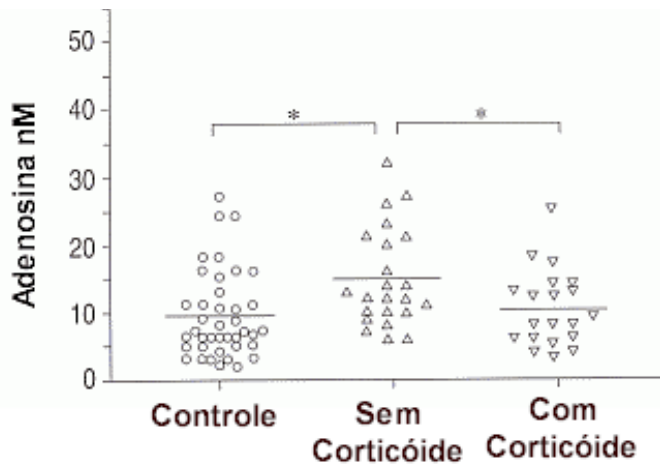


O condensado de asmáticos contém níveis elevados de leucotrienos ( $B_4$ ,  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ). Altos níveis de nitrito/nitrato ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) e S-nitrosotióis, produtos da interação do NO com o superóxido e tíóis, têm sido encontrados no condensado exalado de pacientes asmáticos (35), assim como níveis elevados de 8-isoprostane  $F_{2\alpha}$ ,

outro marcador não invasivo do estresse oxidativo (36). Níveis elevados de nitrotirosina no condensado exalado estão associados a piora nos sintomas da asma e deterioração na função pulmonar quando da suspensão do tratamento com corticóides por inalação na asma moderada (37), qualificando a nitrotirosina como um agente preditivo da deterioração da asma (**Figura 3**).



As medidas da adenosina no condensado exalado são reprodutíveis e se



encontram aumentadas na asma esteróide-naïve e em pacientes com exacerbação da doença, servindo como marcador e na monitoração da inflamação brônquica aguda e crônica. Em pacientes que utilizam o corticóide por inalação como tratamento, com redução do nível de inflamação, a concentração de adenosina cai aos níveis encontrados no grupo controle não-asmático (38) (**Figura 4**).

Pesquisadores da Universidade de Bari, Itália, relataram pela primeira vez no

*Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)* de 2004, que o pH do condensado exalado é capaz de prever exacerbações de asma em crianças. Estudaram 104 crianças com asma leve persistente, 70 com doença estabilizada enquanto que 34 tiveram exacerbações. Destas com asma descontrolada, o pH do condensado apresentava significativa redução (7,25) enquanto que o pH das crianças com doença estabilizada era de 7,32. Ambos eram, no entanto, menor do que o pH do condensado de crianças sem asma (7,78). Após o tratamento ocorreu ascensão de 7,25 para 7,75 (39). Havia correlação entre o pH e o VEF<sub>1</sub>.

### Óxido Nítrico Exalado

O NO é um radical livre gasoso, com uma meia-vida extremamente curta, de alguns segundos, rapidamente destruído pela interação como o oxigênio. 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, que apresenta forte correlação com a inflamação das vias aéreas.



As técnicas e os valores de referência para todas as idades para a medida do NO exalado foram estandardizados pela *European Respiratory Society (ERS) Task Force* que publicou recomendações em 1997 (40) e em 1999 pela *American Thoracic Society (ATS)* (41). Recentemente os consensos foram atualizados, esperando-se publicação para breve. As normas para o paciente pediátrico, aprovadas pela ATS e ERS, também estão disponíveis (42).

A medida é efetuada através de aparelhos que

utilizam analisador de gás NO (**Figura 5**)

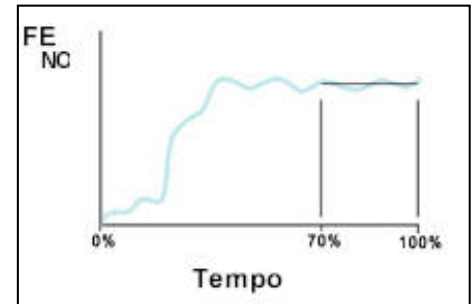
por quimiluminescência, de alta sensibilidade e especificidade, capaz de detectar moléculas de NO em muito baixas concentrações. A análise por quimiluminescência é baseada na medida da intensidade da radiação fluorescente emitida após oxidação química do NO pelo ozônio -  $\text{NO} + \text{O}_3 \rightarrow \text{NO}_2^* + \text{O}_2$  (onde \* simboliza a luz emitida). O  $\text{NO}_2^*$  emite um fóton e o número total de fótons produzidos é proporcional a concentração de NO (47).

O teste é efetuado pelo método de respiração única:

**1** Na posição sentada o paciente esvazia os pulmões;

**2** Através da peça bucal o paciente inala ar isento de NO, em 2 – 3 segundos, eliminando a possibilidade de qualquer contaminação através do ar ambiente, até o nível da CPT;

**3** Sem interrupção, passa então a exalar lentamente através da peça bucal, durante 10 segundos, mantendo o fluxo expiratório constante de 0,05 l .segundo<sup>-1</sup> (BTPS) através de uma válvula mecânica contendo uma membrana elástica, quando ao final efetua-se a leitura. Uma pressão de 5-20 cm H<sub>2</sub>O é gerada durante a exalação, o que fecha o palato, propiciando a exclusão nasal.



**4** O valor da FE<sub>NO</sub> é calculado pela criação de um platô por no mínimo 3 segundos. Como a exalação ocorre em 10 segundos, o platô situa-se entre 70 a 100% da exalação (entre 7 – 10 segundos) (**Figura 6**).

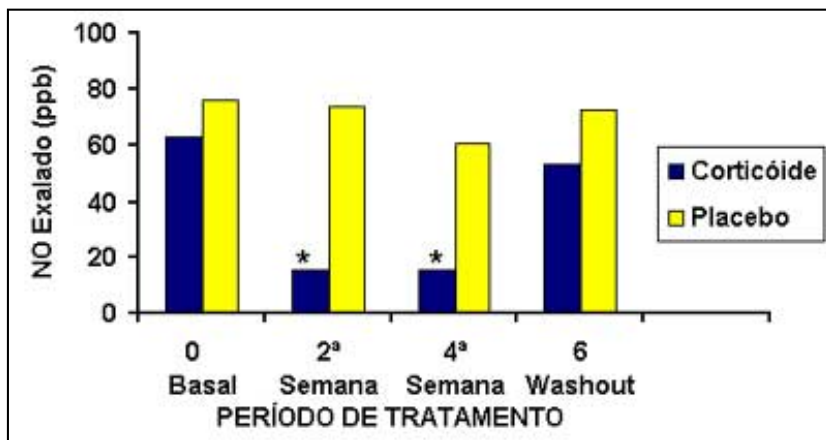
Em não-fumantes, a fração exalada normal de NO (FE<sub>NO50</sub>) é < 5 ppb para adultos. Em crianças, quando < 5 ppb, considerar discinesia ciliar primária, fibrose cística e doença pulmonar crônica da prematuridade.

Valores entre 5-25 em adultos são encontrados na asma neutrofílica, na síndrome da hiperventilação/ansiedade, na disfunção das cordas vocais, na rinosinusite, na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e na doença cardíaca. Nas crianças, medidas entre 5-20 são encontradas na DRGE, na asma neutrofílica, na síndrome da hiperventilação e nas imunodeficiências.

A interpretação deve ser baseada na apresentação clínica individual de cada caso, quando encontramos resultados entre 25-50 para adultos e 20-30 para crianças pois, existe a possibilidade de haver leve inflamação eosinofílica.

Considera-se como altamente provável a inflamação eosinofílica sempre que a FE<sub>NO50</sub> for > 50 ppb em adultos e > 35 ppb em crianças. Considerar nesta situação as hipóteses de asma atópica, se a história for compatível e se o VEF1 for < 80% do teórico, bronquite eosinofílica e síndrome de Churg-Strauss.

Aumentos na FE<sub>NO</sub> são observados na asma e em outras condições não-eosinofílicas, como infecções virais das vias aéreas, síndrome da bronquiolite obliterante e na DPOC. Nos pacientes com asma os valores podem se elevar 3-5 vezes. Se as medidas sem mantêm elevadas apesar de tratamento antiinflamatório, devem ser consideradas as possibilidades de: pouca aderência ao tratamento, recente exposição a alérgenos ou fatores desencadeantes, dose inadequada do antiinflamatório ou a possibilidade de tratar-se de um não-responder aos antiinflamatórios. A medida da FE<sub>NO</sub> deve sempre ser efetuada antes da espirometria, ou de qualquer atividade física e os examinados devem abster-se, por uma hora, de fumar ou ingerir alimentos ou líquidos. As infecções virais (43), a rinite alérgica (44) e dieta rica em nitrato (45) podem influenciar os resultados, elevando-os. O tabagismo reduz os valores da FE<sub>NO</sub>. Fumantes "saudáveis" normalmente têm níveis de FE<sub>NO</sub> entre 2-10 ppb (46). Quando os resultados são elevados, pode significar inflamação eosinofílica, merecendo investigação criteriosa, principalmente se houver história de asma em algum período da vida.



Os corticóides não têm efeito no NO exalado em indivíduos normais (48), porém reduzem a  $FE_{NO}$  em asmáticos, principalmente naqueles com doença severa (49,50). 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 sangüínea. 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 (51–53) (**Figura 7**). Níveis persistentemente elevados da  $FE_{NO}$  em pacientes asmáticos tratados com corticóides refletem ou a pouca aderência do paciente ao tratamento ou um tratamento não eficaz (54–46).

## Adenosina

A inflamação das vias aéreas em pacientes com asma se correlaciona com a responsividade induzida pela adenosina (57). Contrastando com o teste de provocação pela metacolina, que atua diretamente no músculo liso das vias aéreas, a adenosina inalada atua indiretamente pela ativação de receptores adenosina dos mastócitos, resultando na liberação de mediadores, como a histamina, que causam broncoconstrição.

Estudos têm sido efetuados a fim de investigar se a responsividade das vias aéreas à adenosina pode ser utilizada como parâmetro de monitoramento para o tratamento antiinflamatório. O uso tanto do corticóide inalado como oral resulta em significativa redução da responsividade à adenosina. Na asma leve, o tratamento por um mês com budesonida inalada reduz a responsividade à adenosina de forma significativa (58). A redução da inflamação em pacientes tratados com fluticasona, se correlaciona melhor com mudanças da responsividade à adenosina do que com a metacolina (59). Após a instituição de corticóide por inalação, mudanças na responsividade à adenosina podem ser detectadas após uma semana de tratamento, enquanto que mudanças na responsividade à metacolina ocorrem somente após um mês.

Informações Médicas  
Home

[Anterior << Tratamento da Asma Índice](#)

[Próximo >> Cuidados Ambientais](#)

## Bibliografia:

- 01.Lötvall J, Inman M, O'Byrne p. Measurement of airway hyperresponsiveness: new considerations. *Thorax* 2000; 53:419.
- 02.Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway responsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. *Thorax* 1998; 53:992.
- 03.Rosi E, Scano G. Association of sputum parameters with clinical and functional measurements in asthma. *Thorax* 2000; 55:235.
04. Sont JK, Willems LN , Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043.
- 05.Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:4.
- 06.Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:233.
- 07.Mcivor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:924.
- 08.Lassalle P, Sergeant M, Delneste Y, Gosset P, Wallaert B, Zandeki M. Levels of soluble IL-2 receptor in plasma from asthmatics. Correlations with blood eosinophilia, lung function, and corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol* 1992; 87:266.
- 09.Lai CK, Chan CH, Leung JC, Lai KN. Serum concentration of soluble interleukin 2 receptors in asthma. Correlation with disease activity. *Chest* 1993; 103:782.
- 10.Kumlin M, Stensvad F, Larsson L, Dahlen B, Dahlen SE. Validation and application of a new simple strategy for measurements of urinary leukotriene E 4 in humans. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:467.
- 11.Kumlin M, Dahlén B, Björck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E 4 and 11-dehydrothromboxane B 2 in response to bronchial provocation with allergen, aspirin, leukotriene D 4 and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:96.
- 12.Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW et al. Urinary leukotriene E 4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 00:1025.
- 13.Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FCK, Christie PE, Lee TH. Urinary leukotriene E 4 in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:693.
- 14.Bigby TD, Margolskee D, Michael PF, Sheppard D, Hadley WK, Hopewell PC. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev. Respi. Dis* 1986; 113:515.
- 15.Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1126.
- 16.Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. - *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:53.

17. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J, Denburg JA, Hargreave FE. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989; 44:689.
18. Hargreave FE, Popov T, Kidney J, Dolovich J. Sputum Measurements to Assess Airway Inflammation in Asthma. *Allergy* 1993; 48:81.
19. Maestrelli P, Calcagni PG, Saetta M, Di Stefano A, Hosselet JJ, Santonastaso A, Fabbri LM, Mapp CE. Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:29.
20. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47:25.
21. Gibson PG, Wong BJO, Hepperle MJE *et al*. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:525.
22. Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:861.
23. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, Efthymiadis A, Mahony J, Dolovich J *et al*. Sputum in severe exacerbations of asthma. Kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1501.
24. Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters EH. Effect of high inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:45.
25. O'Byrne PM, Inman MD. Induced sputum to assess airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:2435.
26. Pizzichini MM, Kidney JC, Wong BJ *et al*. Effect of salmetrol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *Eur Respir J* 1996; 9:449.
27. Cataldo D, Foidart JM, Lau L, Bartsch P, Djukanovic R, Louis R. Induced sputum - Comparison between isotonic and hypertonic saline solution inhalation in patients with asthma. *Chest* 2001; 120:1815.
28. Kips JC, Peleman RA, Pauwels RA. Methods of examining induced sputum: do differences matter? *Eur Respir J* 1998; 11:529.
29. Chodosh S, Zaccheo CV, Segal MS. The cytology and histochemistry of sputum cells. *Am Respir Dis* 1962; 85:635.
30. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM *et al*. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989; 44:693.
31. Donnelly LE, Barnes PJ. Expression of heme oxygenase in human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:295.
32. 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.
33. Uasuf CG, Jatakanon A, James A *et al*. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma. *J Pediatr* 1999; 135:569.
34. Kips JC, Kharitonov SA, Barnes PJ. - Noninvasive assessment of airway inflammation in asthma. *In* : F. Chung,

L.M. Fabbri. *Asthma. European Respiratory Monograph* 2003; 8:164-179

35. Corradi M, Montuschi P, Donnely LE et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:854.
36. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G et al. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160.
37. Hanazawa T, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 162:1273.
38. Huszár É, Vass G, Vizi É, Csoma Zs, Barát E, Molnár Világos Gy, Herjavec I, Horváth I. Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *Eur Respir J* 2002; 20:1393-1398.
39. Researchers explore mechanisms of allergic disease at 2004 AAAAI Annual Meeting (online). Disponível na internet via www. URL: [http://www.aaaai.org/media/news\\_releases/2004/03/032304a.stm](http://www.aaaai.org/media/news_releases/2004/03/032304a.stm). Arquivo capturado em 24 de março de 2004.
40. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10:1683.
41. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2104.
42. Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society; American Thoracic Society. Measurement of exhaled nitric oxide in children. *Eur Respir J* 2002; 20:223.
43. Murphy AW, Platts-Mills TA, Lobo M, Hayden F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. *Chest* 1998; 114:452.
44. Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas HT, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999; 13:301.
45. Olin AC, Aldenbratt A, Ekman A et al. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Resp Med* 2001; 95:153.
46. Verleden GM, Dupont LJ, Verpeut AC, Demedts MG. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naïve asthmatics. *Chest* 1999; 116:59.
47. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993; 7:349.
48. 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.
49. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N, Paganini N, Zacchello F. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1284.
50. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997; 131:381.

51. 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.
52. 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.
53. 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; 161:A186.
54. Artlich A, Bush T, Lewandowski K, Jonas S, Gortner L, Falke KJ. Childhood asthma: exhaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999; 13:1396.
55. 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 corticosteroids. *Thorax* 1998; 53:1030.
56. van Rensen ELJ, Straathof KCM, Vaselec-Charvat MA *et al* Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54:403.
57. Van Den Berge M, Meijer RJ, Kertjens HA *et al*. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1546.
58. Frew AJ, Langley SJ, Perrin V, Hertog MG. Effects of 4-week treatment with low-dose budesonide (100 micrograms BID) from a novel inhaler Airmax and from a conventional inhaler on bronchial hyperresponsiveness, lung function and symptoms in patients with mild asthma. *Respir Med* 2002; 96:542.
59. Van Den Berge M, Meijer RJ, Kertjens HA *et al*. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1127.

[Informações Médicas](#)  
[Home](#)

Design by Walter  
Serralheiro

[Anterior << Tratamento da Asma Índice](#)

[Próximo >> Cuidados Ambientais](#)