

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor António Segorbe Luís, pela disponibilidade de orientação e oportunidade de realização deste trabalho.

À Doutora Maria João Matos pela orientação exigente, pelos conhecimentos científicos que me transmitiu, pela maturidade e disponibilidade, pela confiança, amizade e preocupação.

À Técnica Idália Tavares, pelo apoio e disponibilidade na aquisição de múltiplos exemplos práticos.

Ao Técnico Gabriel Ferreira, pela paciência, apoio e auxílio na demonstração da realização dos vários estudos.

À Ju, pela presença constante e paciência sem limites, pela força, pela cumplicidade e pela Amizade de todos os dias, Obrigada!

ABREVIATURAS

AIE	Asma Induzida pelo Exercício
AO	Asma Ocupacional
ATS	Sociedade Torácica Americana
BD	Broncodilatador
BIE	Broncoconstrição Induzida pelo Exercício
BTPS	<i>Body Temperature, ambient Pressure, Saturated with water vapour</i>
CI	Capacidade Inspiratória
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
CV IN	Capacidade Vital Inspiratória
CVL	Capacidade Vital Lenta
CRF	Capacidade Residual Funcional
DEMI	Débito Expiratório Máximo Instantâneo
DL_{CO}	Capacidade de Difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EDRF	Factor de Relaxamento Derivado do Endotélio

eNO	Óxido Nítrico exalado
FEFs	Débitos Expiratórios Forçados
FeNO	Fracção exalada de Óxido Nítrico
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HRB	Hiperreactividade Brônquica
NO	Óxido Nítrico
PaCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PaO₂	Pressão parcial de oxigénio
PEF	<i>Peak Expiratory Flow</i>
ppb	partes por bilião
PRM	Pressões Respiratórias Máximas
SaO₂	Saturação hemoglobínica de oxigénio
TL_{CO}	Factor de Transferência
VC	Volume Corrente
VD	Variabilidade Diurna
VEF₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEMS	Volume Expiratório Máximo num segundo
VGIT	Volume de Gás Intra-Torácico
VIF₁	Volume Inspiratório Forçado num segundo

VVM	Ventilação Voluntária Máxima
VR	Volume Residual
VRE	Volume de Reserva Expiratória
VRI	Volume de Reserva Inspiratória

RESUMO

A Asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas de grande impacto na saúde pública.

Actualmente, estima-se que a Asma afecta cerca de 300 milhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo.

Esta entidade clínica caracteriza-se, para além de uma inflamação, pela hiperreactividade das vias aéreas, desencadeada por vários estímulos. Clinicamente, apresenta-se sob a forma de sintomas respiratórios como a dispneia, pieira, sensação de aperto no tórax, tosse e astenia.

A prevalência, a morbilidade e até a mortalidade, têm vindo a aumentar a nível mundial. Pensa-se, portanto, que os doentes não estão a ser devidamente identificados e, por isso, não estão a receber o tratamento apropriado. Assim sendo, para garantir melhores cuidados de saúde a doentes com Asma é necessário reconhecê-los, diagnosticá-los e monitorizar o seu controlo adequadamente.

Ainda não existe um exame complementar de diagnóstico definitivo para a Asma. O diagnóstico é realizado com base nos sintomas, nos antecedentes pessoais, na história familiar, no exame físico, no uso de determinados fármacos e no Estudo da Função Respiratória.

O Estudo da Função Respiratória tornou-se, com o passar dos anos, amplamente divulgado, sendo-lhe atribuída crescente importância, o que leva à necessidade de qualquer médico ser capaz de fazer a sua correcta interpretação.

Os testes da Função Respiratória permitem detectar a presença de obstrução brônquica, avaliar a gravidade e monitorizar a evolução da doença. Na Asma, revelam-se de extrema importância, uma vez que, permitem confirmar o diagnóstico conduzindo, assim, ao aconselhamento de medidas preventivas e uma optimização do tratamento.

O presente trabalho procurou efectuar uma revisão sobre as bases fisiopatológicas, a boa prática do estudo da Função Respiratória na Asma, bem como, clarificar as alterações passíveis de serem identificadas nesta patologia.

Palavras-chave: Asma; Função Respiratória; Testes da Função Respiratória na Asma; Fisiopatologia; Diagnóstico.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways with great impact on public health.

Currently, it is estimated that Asthma affects about 300 million people of all ages around the world.

This clinical entity is characterized, in addition to an inflammation, airway hyper responsiveness, triggered by various stimuli. Clinically, it is in the form of respiratory symptoms such as shortness of breath, wheezing, tightness in the chest, cough and asthenia.

The prevalence, morbidity and even mortality have been increasing worldwide.

It is thought, therefore, that patients are not being properly identified and therefore are not receiving appropriate treatment. Therefore, to ensure better health care to patients with Asthma is necessary to recognize, diagnose and monitor its control properly.

There is no additional examination for definitive diagnosis of Asthma, yet.

The diagnosis is made based on symptoms, personal history, family history, physical examination, the use of certain drugs and the Study of Respiratory Function.

The Study of Respiratory Function has become, over the years, widely publicized and given increasing importance, which leads to the need for any doctor to be able to make the interpretation.

The lung function tests allow the detection of the bronchial obstruction, assess the severity and monitor disease progression. As far as Asthma is concerned it is extremely important, since the tests allow the confirmation of the diagnosis and thereby lead to the advice of preventive measures and the optimization of treatment.

This study tried to undertake a review of pathophysiology, good practice in the study of respiratory function of Asthma, as well as clarifying the changes that can be identified in this pathology.

Keywords: Asthma, Respiratory Function, Respiratory Function Tests in Asthma, Pathophysiology, Diagnosis.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
ABREVIATURAS	ii
RESUMO	iv
ABSTRACT	vii
ÍNDICE.....	ix
Capítulo I - Introdução	1
Capítulo II - Fisiopatologia da Asma	8
Capítulo III - Estudo Funcional Respiratório	14
Capítulo IV - Estudo da Função Respiratória na Asma.....	46
Capítulo V - Conclusão	80
Referências bibliográficas	83

Capítulo I

Introdução



O primeiro tratado sobre Asma foi publicado em 1698 por Sir John Floyer – *Treatise of Asthma*, mas é Henry Salter em 1868 que, baseando-se na observação clínica de alguns doentes, faz uma descrição perspicaz da doença. No seu tratado *On Asthma Its Pathology and Treatment*, descreve-a como sendo uma **“dispneia paroxística com características peculiares, geralmente periódica, com respiração normal entre os ataques”** constituindo, de antemão, uma chamada de atenção para a obstrução das vias aéreas e o seu carácter reversível (Vaz, 2000).

O *Global Initiative for Asthma* (GINA) é um Projecto Internacional, com início em 1993, cujos objectivos de estabelecer parâmetros para a definição e avaliação de Asma, baseados na informação científica disponível, foram descritos, pela primeira vez, em *NHLBI/WHO Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, em 1995.

O Comité Científico do GINA estabelecido, em 2002, com o fim de rever toda a informação disponível tornou possível reunir a informação relativa à Asma desde a sua definição ao prognóstico, diagnóstico, tratamento e prevenção, de forma compreensível e universal. No entanto, é clara a controvérsia relativa à definição dos parâmetros de caracterização da Asma, pelo que se torna impossível, ainda, o controlo da mortalidade e morbidade desta doença crónica.

A última actualização do GINA, de 2008, define a Asma como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, que em indivíduos susceptíveis origina episódios recorrentes de pieira, dispneia, sensação de aperto torácico e tosse (particularmente nocturna ou no início da manhã). Estes sintomas estão geralmente associados a uma obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas, reversível espontaneamente ou através de tratamento e à hiperreactividade.



A Asma constitui um importante problema de saúde pública, uma vez que se trata de uma das doenças mais frequentes na criança e no jovem, com tendência de crescimento da sua incidência e prevalência (Alves *et al.*, 2008).

Constitui uma doença multifactorial, englobando factores genéticos e ambientais que contribuem para o seu desenvolvimento. Em consequência desta complexidade e da dificuldade em se conseguir uma definição correcta e universalmente aceite, tem sido difícil definir a história natural da Asma (Carvalho, 2003).

Os estudos de *follow-up* da Asma da infância são a base da pesquisa no âmbito da história natural na Asma. Quando se analisa a história natural da Asma, consideram-se geralmente três períodos da vida: infância, adolescência e vida adulta.

A Asma é a doença crónica mais comum na infância e a sua prevalência está a aumentar em muitos países, muito provavelmente devido ao estilo de vida moderna. Este aumento de prevalência conduz a um aumento da mortalidade e da morbilidade.

Das crianças que até aos 3 anos de idade apresentam um ou mais episódios de sibilância, menos de um terço desenvolve Asma na sua vida. A maior parte das crianças que mantêm sibilância são indivíduos atópicos, filhos de mães asmáticas, em que as viroses e posteriormente a exposição a alérgenos são os principais responsáveis pelo aparecimento de Asma. A Função Pulmonar está normal no primeiro ano de vida, mas depois tende a deteriorar-se por volta dos 6 anos de idade (Carvalho, 2003).

Na segunda década de vida os sintomas de Asma muitas vezes diminuem ou desaparecem, embora possam variar ao longo do tempo, a predisposição hereditária mantém-se e muitos destes jovens têm Asmas persistentes.

Na adolescência, a principal causa da doença é a exposição a alérgenos, aos ácaros nas idades mais jovens e, mais tarde, aos pólenes.



Na vida adulta, os aspectos multifactoriais da Asma são mais evidentes do que nas idades mais jovens e o prognóstico é, geralmente, pior. Muitas situações de Asma, com início aparente na vida adulta, têm o seu início na primeira infância, em doentes que se apresentaram assintomáticos durante anos (Carvalho, 2003).

Estão estimados cerca de 300 milhões de pessoas de todas as idades, e de todas as raças com Asma e o peso desta doença para os governos, sistemas de saúde, famílias e pacientes está a aumentar em todo o mundo (Masoli *et al.*, 2004).

Apesar das centenas de relatórios sobre a prevalência de Asma nas diferentes populações, a falta de uma definição precisa de Asma e aceite universalmente torna problemática uma comparação fiável das prevalências nas diferentes partes do mundo. Nalguns trabalhos científicos foram aplicados diferentes questionários à população estudada (não estandardizados internacionalmente), e noutros, os doentes asmáticos eram caracterizados por estudo da Função Respiratória ou da Hiperreactividade Brônquica, com óbvias discrepâncias de prevalência desta doença em função da metodologia utilizada (figura 1) (Plácido, 2004).

De qualquer modo, assume-se que a prevalência mundial de Asma em crianças e adultos ronda 1% a 18% da população dos diferentes países. Anualmente, tem sido estimada em 250.000 mortes por Asma em todo o mundo e a mortalidade não parece correlacionar-se bem com a prevalência (GINA, 2008).

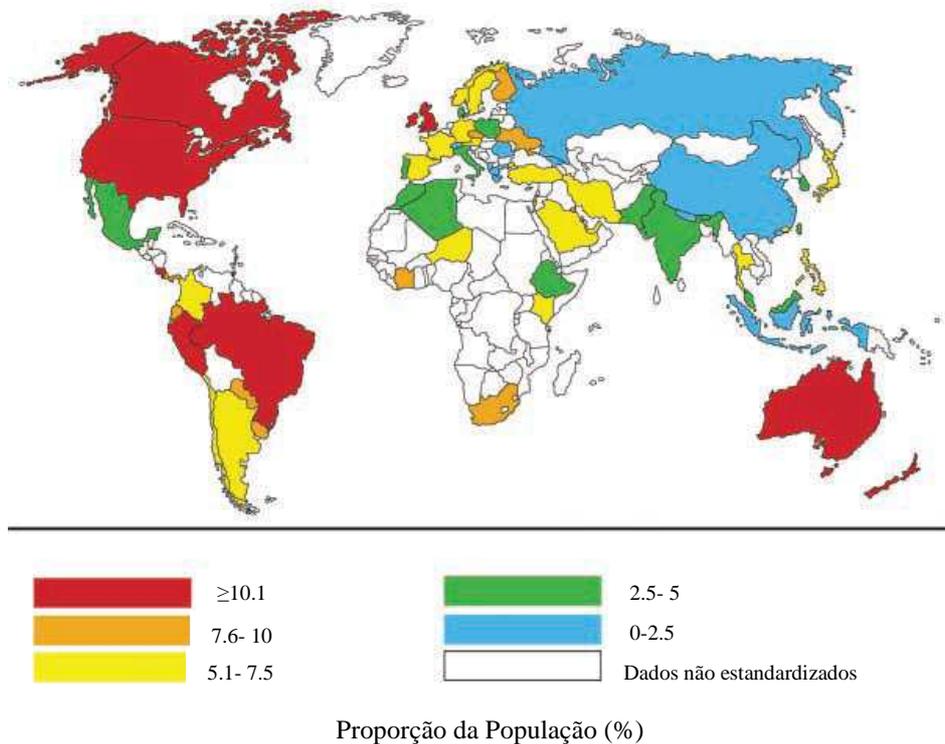


Figura 1- Proporção Mundial da População Asmática (retirado e adaptado de Masoli *et al.*, 2004).

Nos EUA a Asma é uma das patologias mais prevalentes e com maiores custos económicos, afectando cerca de 20 milhões de pessoas, 5 a 8% da população em geral. Nos países da União Europeia este problema assume uma dimensão semelhante, afectando entre 2 a 15% da população, particularmente as crianças, e representando também a principal causa de absentismo escolar e uma das principais causas de absentismo laboral, constatando-se que os custos directos e indirectos, com esta doença, subiram assustadoramente ao longo dos últimos dez anos (Plácido, 2004).

Uma vez que a prevalência, a morbilidade e até a mortalidade estão a aumentar em todo o mundo, há uma preocupação crescente de que os asmáticos não estão devidamente identificados e não estão a receber um tratamento optimizado para a sua doença (Mathur *et al.*, 2006).



Para garantir melhores cuidados aos asmáticos é necessário saber reconhecer, diagnosticar e monitorizar a Asma. As comorbilidades associadas devem ser consideradas, porque muitas vezes complicam o tratamento (Mathur *et al.*, 2006).

O aumento da prevalência da Asma tem ocorrido sobretudo nas crianças. Os factores etiológicos e de agravamento da Asma terão tendência, num futuro próximo, a ser mais prejudiciais: os alérgenos em maior número e mais agressivos do que actualmente; o aumento da concentração de alérgenos no interior das habitações; o aumento da poluição no interior e exterior dos edifícios; a subida dos níveis de ozono; as infecções respiratórias por vírus mais agressivos e a existência de um número cada vez maior de agentes ocupacionais susceptíveis de desencadear ou agravar a Asma, para além dos factores reconhecidos como: a idade do início dos sintomas; o sexo; a exposição ao fumo do tabaco; a gravidade da Asma durante a infância; a duração da Asma; a persistência de alterações funcionais e a não reversibilidade brônquica; a presença de reactividade brônquica específica elevada e o atraso na instituição de terapêutica anti-inflamatória. Ainda assim, a melhoria da qualidade de vida, dos meios de diagnóstico e a consciência da gravidade da doença, conduzem a um aumento da procura dos cuidados médicos e, conseqüentemente, a um aumento do número de casos diagnosticados (Plácido, 2004).

O aumento da prevalência tem sido associado ao aumento da sensibilização atópica, e é paralelo a um aumento similar em outras doenças alérgicas como o eczema e a rinite (GINA, 2008).

Desde os primeiros tempos do uso das guidelines, o objectivo do tratamento tem sido o de minimizar os sintomas, optimizar a Função Pulmonar e prevenir as exacerbações. Enquanto foram estes os principais objectivos, a Função Pulmonar teve uma importância primordial. Mais tarde, com o reconhecimento da importância da



valorização da Asma por parte do doente e da baixa correlação entre a Função Pulmonar, a inflamação brônquica e os sintomas, os ensaios clínicos e a prática clínica têm incidido na avaliação do controle da Asma, também através de questionários (Reddel *et al.*, 2009).

De qualquer modo, o estudo da Função Respiratória não tem sido menosprezado tendo-se, por isso, assistido, ao longo dos últimos anos, à criação de novas técnicas, ao aperfeiçoamento e simplificação de equipamentos, à valorização de novos/velhos parâmetros no sentido de obter um mais fácil acesso, executabilidade e compreensão de resultados.

Os testes que avaliam a Função Respiratória desempenham um papel essencial no controlo de pacientes com, ou sem, risco de disFunção Respiratória e fornecem avaliações da Função Pulmonar objectivas que o clínico pode correlacionar com sintomas altamente subjectivos, tal como a dispneia. Estes testes permitem um acompanhamento longitudinal da Função Respiratória, pois comportam resultados quantitativos reproduzíveis. Isto é importante porque os sintomas respiratórios apresentam baixa correlação com a gravidade e com a progressão da doença (Crapo, 1994; Ferguson *et al.*, 2000).

O objectivo deste trabalho incide na elaboração de uma revisão sobre as bases fisiopatológicas, o estudo da Função Respiratória e na clarificação das alterações passíveis de serem identificadas na Asma.

Capítulo II

Fisiopatologia da Asma

A Fisiopatologia da Asma é bastante complexa e envolve alterações fisiológicas como a inflamação das vias aéreas, a obstrução variável do fluxo aéreo e a Hiperreactividade Brônquica (HRB).

O mecanismo de inflamação pode ser agudo, sub-agudo ou crónico e a presença de edema das vias aéreas e a secreção de muco contribuem para a obstrução ao fluxo aéreo e para a Hiperreactividade Brônquica (figura 2) (Holgate *et al.*, 2010).

As vias aéreas são objecto de diferentes alterações estruturais e funcionais. As alterações estruturais características são: a lesão epitelial com descamação do epitélio; fibrose subepitelial com deposição de colagéneo abaixo da membrana basal; alterações associadas a infiltração por eosinófilos e células mononucleares; aumento do músculo liso das vias aéreas por hipertrofia e hiperplasia; angiogénese; hipersecreção de muco e hiperplasia da mucosa das vias aéreas (Schreck, 2006; Barnes, 2008).

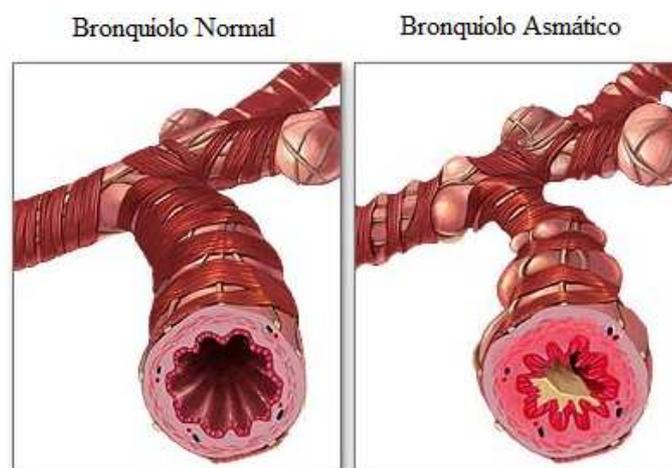


Figura 2- Ilustração da anatomia de um bronquíolo normal e asmático.

Estas alterações patológicas são encontradas em todas as vias aéreas, mas não se estendem ao parênquima pulmonar. A inflamação da mucosa respiratória estende-se desde a traqueia aos bronquíolos terminais, mas predomina nos brônquios de maior

calibre. A inflamação das vias aéreas de pequeno calibre é detectada principalmente em doentes com Asma Grave (Barnes, 2008).

O espectro clínico da Asma é muito variável e a inflamação envolve diversas células inflamatórias e múltiplos mediadores, que resultam em alterações fisiopatológicas características (figura 3) (Busse *et al.*, 2001; Tattersfield *et al.*, 2002).

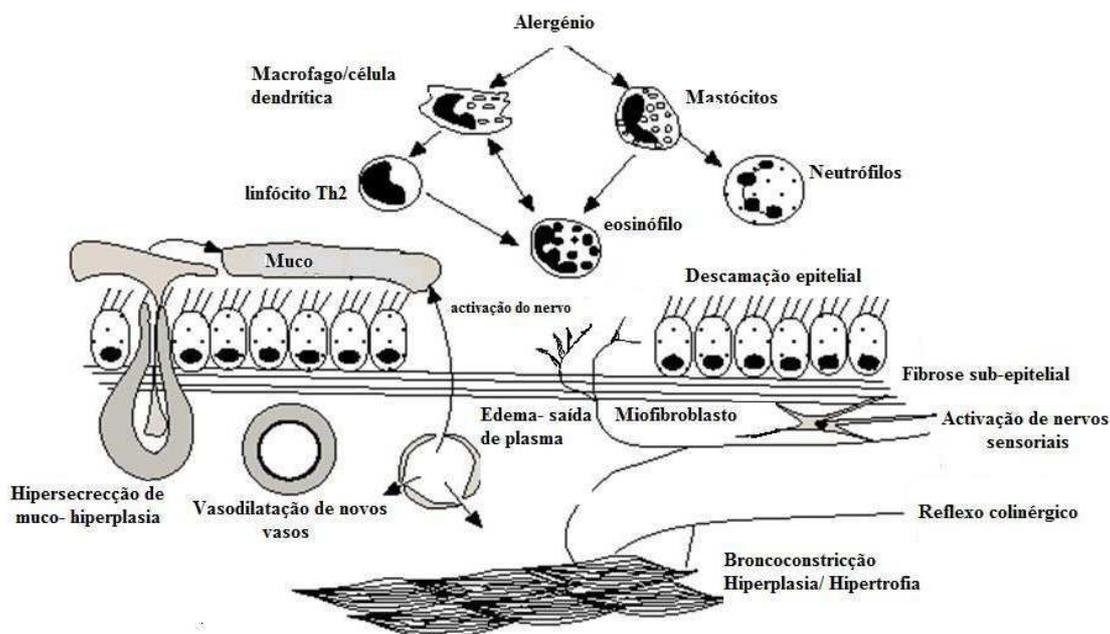


Figura 3- Fisiopatologia da Asma.

Há um influxo de células inflamatórias, ainda que nenhuma delas predomine (Hill *et al.*, 2009; Schreck, 2006).

Os mediadores inflamatórios implicados na Asma, como a histamina, as prostaglandinas e os leucotrienos cisteínicos, podem explicar os achados patológicos nesta doença. Ainda não foi, contudo, definido o papel de cada mediador na fisiopatologia da Asma (Barnes, 2008; Hill *et al.*, 2009).

Na Asma ocorre, assim, um ciclo vicioso de agravamento da inflamação, da Hiperreactividade Brônquica e da broncoconstrição seguido por edema das vias aéreas e uma exagerada produção de muco que resultam nos seus sintomas podendo conduzir a



uma remodelação das vias aéreas, com a deposição de colagénio subepitelial e a um aumento da resistência das vias aéreas que se manifesta com um progressivo declínio do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo – VEF₁. Uma vez ocorrida a remodelação das vias aéreas, as alterações patológicas podem ser irreversíveis (Schreck, 2006).

As várias alterações estruturais podem levar ao “estreitamento” irreversível, que é a via final que leva aos sintomas e às alterações fisiológicas da Asma. Diversos são os factores que contribuem para o desenvolvimento de “estreitamento” das vias aéreas (tabela 1) (Vignola *et al.*, 2003; James *et al.*, 2005).

Tabela 1- Factores que contribuem para o desenvolvimento de “estreitamento” das vias aéreas (adaptado de GINA 2008).

Contração do músculo liso das vias aéreas	Edema das vias aéreas	Espessamento das vias aéreas	Hipersecreção de muco
Constitui um mecanismo predominante de “estreitamento” das vias aéreas, em resposta a vários mediadores broncoconstrictores e neurotransmissores e é largamente revertido por broncodilatadores.	Através de um aumento da microvascularização, em resposta aos mediadores inflamatórios, o que pode ser particularmente importante durante as exacerbações agudas.	Devido às alterações estruturais, muitas das vezes denominado "remodelação", que pode ser importante na doença mais grave e não é totalmente reversível pela terapêutica actual.	Pode levar à obstrução do lúmen brônquico.



A HRB refere-se à resposta broncoconstritora exagerada a vários estímulos inalados desencadeantes que não produziram qualquer efeito em vias respiratórias normais. Os seus mecanismos ainda não estão totalmente compreendidos (tabela 2) (GINA, 2008).

Tabela 2- Mecanismos da HRB (Black *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2003).

Contração excessiva do músculo liso das vias aéreas	Limitação da função contráctil das vias aéreas	Espessamento da parede das vias aéreas	Estímulos sensoriais
Pode resultar do aumento do volume e / ou da contração das células do músculo liso das vias aéreas.	Como resultado de processos inflamatórios na parede das vias aéreas, pode levar a um “estreitamento” excessivo das vias aéreas e a uma perda do patamar máximo de contração encontrado em vias aéreas normais quando são inaladas substâncias broncoconstritoras.	Através de edema e as alterações estruturais amplificam o “estreitamento” das vias aéreas devido à contração do músculo liso das mesmas, por razões geométricas.	Os nervos sensoriais podem ser sensibilizados por inflamação conduzindo a uma broncoconstricção exagerada, em resposta a estímulos sensoriais.

O “estreitamento” das vias aéreas leva à limitação variável do fluxo aéreo e a sintomas intermitentes. A HRB está ligada à inflamação e reparação das vias respiratórias e é parcialmente reversível com a terapia. Os broncodilatadores podem relaxar o músculo liso das vias aéreas, se forem administrados durante o período inicial do broncoespasmo. Contudo, devido ao aumento da hiperreactividade das vias aéreas e à resposta inflamatória tardia, a terapêutica com broncodilatadores não é efectiva sendo requerida a medicação com anti-inflamatórios (Hill *et al.*, 2009).



O grau de inflamação não se correlaciona directamente com a gravidade da doença e estas anormalidades podem ser detectadas em pacientes atópicos sem sintomas de Asma. A inflamação é reduzida pelo tratamento com corticosteróides inalados, contudo, não é clara a evidência que sugere que o tratamento agressivo com medicação anti-inflamatória possa prevenir a remodelação das vias aéreas (Barnes, 2008; Hill *et al.*, 2009).

Ainda que a maior parte das atenções tenha sido direccionada para as alterações inflamatórias agudas, esta doença é um distúrbio crónico no qual a inflamação persiste ao longo de muitos anos, na maioria dos casos. (Bousquet *et al.*, 2000; Cohn *et al.*, 2004; Barnes, 2008).

Capítulo III

Estudo Funcional Respiratório



As doenças respiratórias são uma causa considerável de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A avaliação da Função Pulmonar é importante em muitas situações clínicas, seja num doente com história ou sintomas sugestivos de patologia pulmonar ou, quando existam factores de risco inalatórios (Matos *et al.*, 2010).

Existem diferentes testes de Função Respiratória, os principais incluem a Espirometria, medição de volumes pulmonares e a quantificação da DL_{CO} (Capacidade de Difusão). A avaliação das pressões máximas respiratórias e dos débitos inspiratórios forçados também são úteis em circunstâncias clínicas específicas. Em contraste com a relativa simplicidade da Espirometria desenvolveram-se outras técnicas como a Pletismografia corporal, oscilometria de impulso, *washout* de nitrogénio, diluição de gases e mais recentemente, técnicas imagiológicas. Algumas destas técnicas têm o propósito quase exclusivo de investigação, enquanto que outras fazem parte de exames de rotina em Medicina Respiratória, Ocupacional e Desportiva, bem como de estudos epidemiológicos na área da Saúde Pública.

Os resultados dos testes de Função Respiratória, são interpretados em relação a valores teóricos de referência, que permitem definir os limites do normal. O equipamento computadorizado acrescentou, nesta área, uma nova dimensão com menus pré-seleccionados de valores de referência e respectivos algoritmos de interpretação em função do sexo, idade, altura e peso. Qualquer equipamento e técnica deve obedecer a normas de controlo de qualidade, existindo actualmente regras standardizadas no que diz respeito à obtenção dos resultados, numa perspectiva de precisão, exactidão e reprodutibilidade do teste (Matos *et al.*, 2010).

São vários os objectivos para a avaliação funcional respiratória (tabela 3).



Tabela 3- Indicações para a realização dos Testes da Função Pulmonar (baseado em Evans *et al.*, 2003).

Diagnósticas	Monitorização	Avaliação de Incapacidades	Saúde Pública
Avaliação de sintomas respiratórios (tosse persistente e dispneia crónica ou de esforço)	Resposta à terapêutica	Em indivíduos para programa de reabilitação respiratória	Estudos epidemiológicos
Avaliação da repercussão de doença na Função Pulmonar	Progressão de doenças que cursem com alterações da Função Pulmonar	Para reforma antecipada	Obtenção de valores de referência
Avaliação de indivíduos com factores de risco para doença respiratória	Doentes com risco inalatório	Para benefícios fiscais	Investigação
Avaliação de risco operatório			
Avaliação do prognóstico	Iatrogenia medicamentosa pulmonar		
Avaliação na medicina desportiva			

As contra-indicações são relativas, aconselhando-se a não realização no enfarte agudo do miocárdio com menos de um mês de evolução. Por outro lado, existem algumas situações em que se prevê uma má colaboração por parte do doente (tabela 4).



Tabela 4- Situações clínicas com avaliação funcional sub-ótima (baseado em Miller *et al.*, 2005).

Situações clínicas com avaliação funcional sub-ótima.

Dor torácica ou abdominal

Dor facial ou orofaríngea exacerbada pela peça bucal

Estado confusional ou demência

Além disto, os indivíduos a estudar devem evitar certas actividades antes da realização dos testes com vista à boa realização e resultados fidedignos destes, como sendo (Miller *et al.*, 2005):

- ✓ Fumar até 1 hora antes;
- ✓ Consumo de bebidas alcoólicas até 4 horas antes;
- ✓ Exercício físico vigoroso até 30 minutos antes;
- ✓ Uso de roupa apertada que dificulte manobras respiratórias;
- ✓ Ingestão de refeição copiosa até 2 horas antes.

Outro factor importante a ter em consideração é a ordem de realização dos vários estudos que deverá incluir sempre a optimização dos recursos do Laboratório. Assim sendo, uma possível sequência para realização dos testes será (Miller *et al.*, 2005):

- ✓ Estudos dinâmicos: Espirometria, PEF (*Peak Expiratory Flow*);
- ✓ Volumes pulmonares estáticos;
- ✓ Inalação de Broncodilatador (BD);



- ✓ Difusão álveolo-capilar pelo Monóxido de Carbono (CO);
- ✓ Estudo dinâmico pós-Broncodilatador.

A avaliação funcional respiratória é estabelecida como um critério essencial para o diagnóstico de problemas específicos, incluindo a Asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). Ambas as doenças são caracterizadas e relacionadas com a sua progressão, exacerbações e períodos de estabilidade documentados pelos Testes da Função Pulmonar (Reddel *et al.*, 2009).

Quando são usados para monitorização do doente, os Testes da Função Pulmonar permitem a avaliação dos efeitos benéficos ou indesejáveis das diversas intervenções e podem fornecer vigilância precoce e contínua após exposição do paciente às agressões ambientais, à radioterapia e a medicamentos com conhecida toxicidade pulmonar. Além disso, os Testes da Função Pulmonar são sensíveis a vários distúrbios extra-pulmonares, incluindo processos neuromusculares, cardiovasculares e inflamatórios sistémicos (Evans *et al.*, 2003).

Devido à sua grande utilidade, o papel dos Testes da Função Pulmonar foi estendido para além da competência do Pneumologista e é cada vez mais essencial na Medicina Geral e Familiar, Medicina Desportiva, Medicina do Trabalho e na Saúde Pública. O rastreio de populações seleccionadas, como por exemplo, de fumadores, permite a identificação de doenças pulmonares no estágio pré-clínico e uma intervenção precoce, quando a maioria dessas doenças são, ainda, tratáveis (Evans *et al.*, 2003).

Esta intervenção precoce para a DPOC mostrou melhorar a sobrevivência destes doentes (Anthonisen *et al.*, 1994).



De entre os vários estudos, destacam-se: Espirometria; Estudo dos Volumes Pulmonares; Análise da capacidade de difusão pulmonar; Pressões Respiratórias Máximas; Gasometria Arterial e Ergometria.

Espirometria

A Espirometria é, tipicamente, o primeiro teste, e o mais utilizado, na Função Respiratória (Irvin, 2005).

Apresenta vantagens, uma vez que, os resultados correlacionam-se fortemente com a morbidade e a esperança de vida, sendo um teste seguro, rápido e barato. No entanto, requer cooperação entre o paciente e a gestão do técnico para garantir dados de qualidade. Sendo altamente dependente, a ATS emitiu diversas declarações em relação à formação do técnico, a qualidade dos equipamentos, e a padronização da técnica (Reddel, 2009).

A Espirometria mede, então, o volume de ar inspirado ou expirado pelo doente em função do tempo (Litros/ segundo), analisados prioritariamente como Volumes ou Débitos. É a base do estudo funcional podendo ser realizado com diferentes tipos de equipamento, em laboratórios especializados, em consultórios ou em estudos de campo, exigindo colaboração do indivíduo a estudar (figura 4) (Matos *et al.*, 2010).

Existem três métodos fundamentais de avaliação:

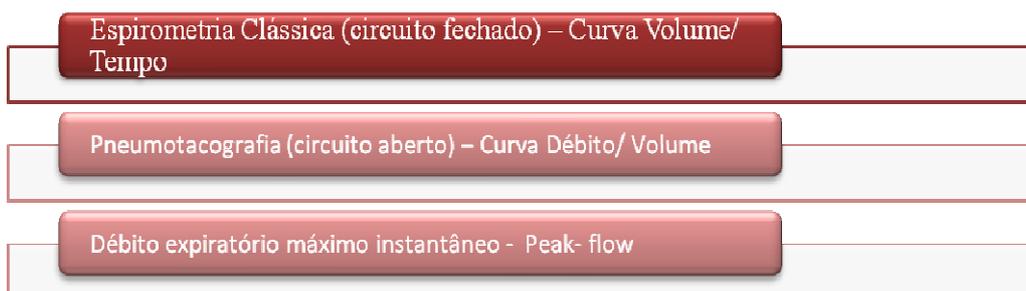




Figura 4- A figura ilustra alguns espirómetros utilizados (um espirograma permite obter vários parâmetros).

Através da Espirometria estudamos o doente em repouso obtendo o Volume Corrente (VC). A quantidade de ar deslocado por uma inspiração máxima seguida de uma expiração máxima é chamada Capacidade Vital (CV) (Evans *et al.*, 2003; Pellegrino *et al.*, 2005).

A CV é o parâmetro funcional respiratório mais antigo. Em condições normais representa cerca de 65 a 75% da Capacidade Pulmonar Total (CPT). É, ainda hoje, o parâmetro mais utilizado, havendo grande tendência para o sobrevalorizar. No entanto, é preciso ter em conta que não constitui, de maneira alguma, uma medida fisiológica, uma vez que, não é possível atingi-lo durante um esforço físico máximo. No estudo da ventilação serve apenas como um “índice” da capacidade de distensão do pulmão e do sistema toracopulmonar, dependendo da vontade e da colaboração do doente. Varia de indivíduo para indivíduo, com o sexo, altura e peso e a posição do doente (Couto *et al.*, 2004).

A maioria dos valores obtidos pela Espirometria são resultado de uma capacidade vital forçada expiratória, que obriga o paciente a expelir o ar com força a partir de um ponto de inspiração máxima (CPT) para um ponto de expiração máxima

(VR). A capacidade vital forçada inspiratória, exige a inspiração forçada do VR para a CPT (Evans *et al.*, 2003).

Assim, a Espirometria torna possível a obtenção de curvas Volume/ Tempo, onde se avaliam os seguintes parâmetros (figura 5).

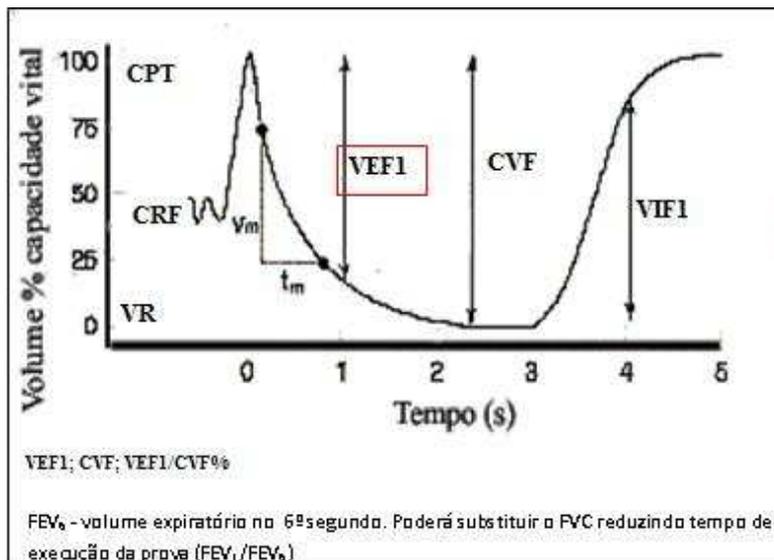


Figura 5- Curvas Volume/Tempo. **VEF₁** (VEMS) – Volume Expiratório Forçado no 1ºseg (Volume Expiratório Máximo no 1º seg) - volume expirado no 1º segundo de uma expiração máxima, após uma inspiração máxima; **CVF** – Capacidade Vital Forçada - volume máximo de ar expirado durante a mesma manobra com um período mínimo de expiração de 6 segundos. A CVF é geralmente igual à Capacidade Vital Lenta (CVL) no indivíduo normal, representando uma expiração mais relaxada até ao Volume Residual - **VR**. Na patologia obstrutiva a CVF é menor que a CVL; **VEF₁/CVF %** (VEMS/CVF%) – expressa a relação do **VEF₁** em função da CVF, sendo um indicador clínico útil da limitação do débito aéreo. **CRF** – Capacidade Residual Funcional; **CPT** – Capacidade Pulmonar Total; **VIF₁** – Volume Inspiratório Forçado num segundo (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

As curvas Débito/Volume fornecem uma visão mais abrangente e completa da mecânica respiratória (figura 6) (Evans *et al.*, 2003).

A Espirometria é uma técnica que exige uma metodologia correctamente efectuada, com pelo menos 3 manobras de expiração forçada, em que não se verifique

uma variação de VEF_1 e CVF superior a 200 ml, com selecção automática da melhor curva.

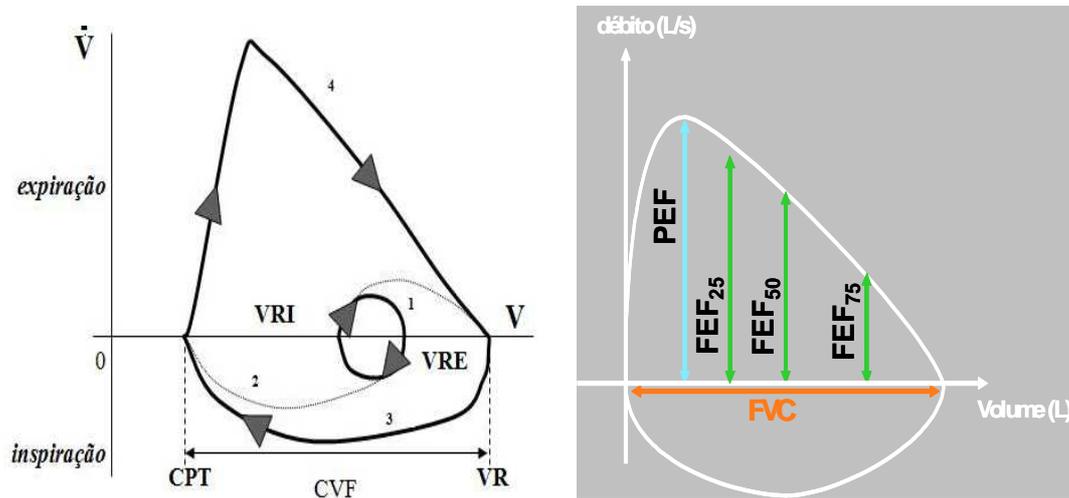


Figura 6- Curvas Débito/Volume. PEF (DEMI) – débito mais elevado que o ar atinge nas vias aéreas durante uma expiração máxima e rápida forçada; FEFs (DEFs) – débitos expiratórios forçados a 25, 50, 75 e 25-75% da CVF; VRE- Volume de Reserva Expiratória; VRI- Volume de Reserva Inspiratória; 1- Volume corrente inspiratório; 2- Volume corrente expiratório; 3- Inspiração máxima forçada e 4- Expiração máxima forçada; CVF – Capacidade Vital Forçada; CPT – Capacidade Pulmonar Total; VR – Volume Residual (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Os valores normais dos parâmetros obtidos estão representados na tabela 5.

A interpretação das Espirometrias alteradas começa com a diferenciação entre as doenças Obstrutivas (Asma, Enfisema, Bronquite Crónica) e a patologia Restritiva (Fibrose, limitação de parede torácica, doenças pleurais, doenças neuromusculares) (Evans *et al.*, 2003).

**Tabela 5-** Valores Percentuais Normais dos parâmetros obtidos (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

CVF	≥ 80%
VEF₁	≥ 80%
VEF₁/CVF	> 70 -75%
PEF	≥ 75%
FEF 25/75	≥ 60%

A Sociedade Torácica Americana (ATS) define a obstrução ao fluxo aéreo como uma redução desproporcional do fluxo máximo, com respeito pelo volume máximo de ar que o paciente pode deslocar a partir dos pulmões. Portanto, reduções na relação VEF₁/CVF (<70%) são típicos de doenças obstrutivas. É expresso em percentagem e permite distinguir as doenças obstrutivas das restritivas (pode estar normal ou elevado) (Conner *et al.*, 2003).

O VEF₁ é usado para medir o grau de gravidade da obstrução. Normalmente, o VEF₁, e outros valores, são comparados com os valores normais previstos, derivados de população de referência (tabela 6) (Hankinson, 1999).

Tabela 6- Classificação da gravidade da obstrução (VEF₁) (adaptado de Pellegrino *et al.*, 2005).

Pode ser uma variante fisiológica	≥ 100% do previsto
Ligeira	< 100 e ≥ 70% do previsto
Moderada	< 70 e ≥ 60% do previsto
Moderadamente grave	< 60 e ≥ 50% do previsto
Grave	< 50 e ≥ 34% do previsto
Muito grave	< 34% do previsto



A gravidade da patologia restritiva avalia-se em função da CVF (tabela 7), por Espirometria, devendo preferir-se contudo, a sua classificação pela Capacidade Pulmonar Total (CPT) medida por Pletismografia (tabela 8).

Tabela 7- Classificação da gravidade da restrição (CVF) (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Ligeira	< 80 e \geq 70% do previsto
Moderada	< 70 e \geq 60% do previsto
Moderadamente grave	< 60 e \geq 50% do previsto
Grave	< 50 e \geq 34% do previsto
Muito grave	< 34% do previsto

Tabela 8- Classificação da gravidade da restrição (CPT) (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Ligeira	< 80 e \geq 70% do previsto
Moderada	< 70 e \geq 60% do previsto
Grave	< 60% do previsto

O Fluxo Expiratório Forçado (25% -75%), ou FEF₂₅₋₇₅, é a taxa média de fluxo expiratório a meio da manobra de CVF e constitui um indicador inespecífico de obstrução das vias aéreas de pequeno calibre (Reddel *et al.*, 2009).

Pode-se classificar as alterações funcionais em três grandes síndromes: síndrome obstrutiva, a síndrome restritiva e a síndrome mista (tabela 9).

A morfologia da curva V'/V é orientadora da presença de um padrão ventilatório obstrutivo ou restritivo e pode até, revelar alterações que não seriam facilmente detectadas pelos valores numéricos isoladamente, sendo um complemento importante na interpretação dos resultados (figura 7).

**Tabela 9-** Síndromes das alterações funcionais (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

SÍNDROME OBSTRUTIVA	SÍNDROME RESTRITIVA	SÍNDROME MISTA Restrição + Obstrução Obstrução + Insuflação (não medido por Espirometria)
CVF - N	CVF - ↓	CVF - ↓
VEF₁ - ↓	VEF₁ - ↓	VEF₁ - ↓
VEF₁/CVF - ↓	VEF₁/CVF - N	VEF₁/CVF - ↓
Débitos - ↓	Débitos - N ou ligeiramente ↓	Débitos - ↓

A monitorização é essencial e a comparação com os estudos prévios é fundamental no acompanhamento individual das Espirometrias do doente. Comparações longitudinais, realizadas tendo em conta a idade normal de declínio da Função Pulmonar, muitas vezes revelam tendências que reflectem mudanças na actividade da doença. A identificação dessas tendências é fundamental para a gestão de pacientes com Asma, DPOC, fibrose pulmonar, e transplante de pulmão (Evans *et al.*, 2003).

O clínico deve compreender que um único valor (por exemplo, VEF₁) não revela o quadro clínico completo para pacientes com doenças complexas como a DPOC. Da mesma forma, a variabilidade, que é característica da Asma, pode requerer avaliação espirométrica repetida, ao invés da dependência de um único teste (Celli, 2000).

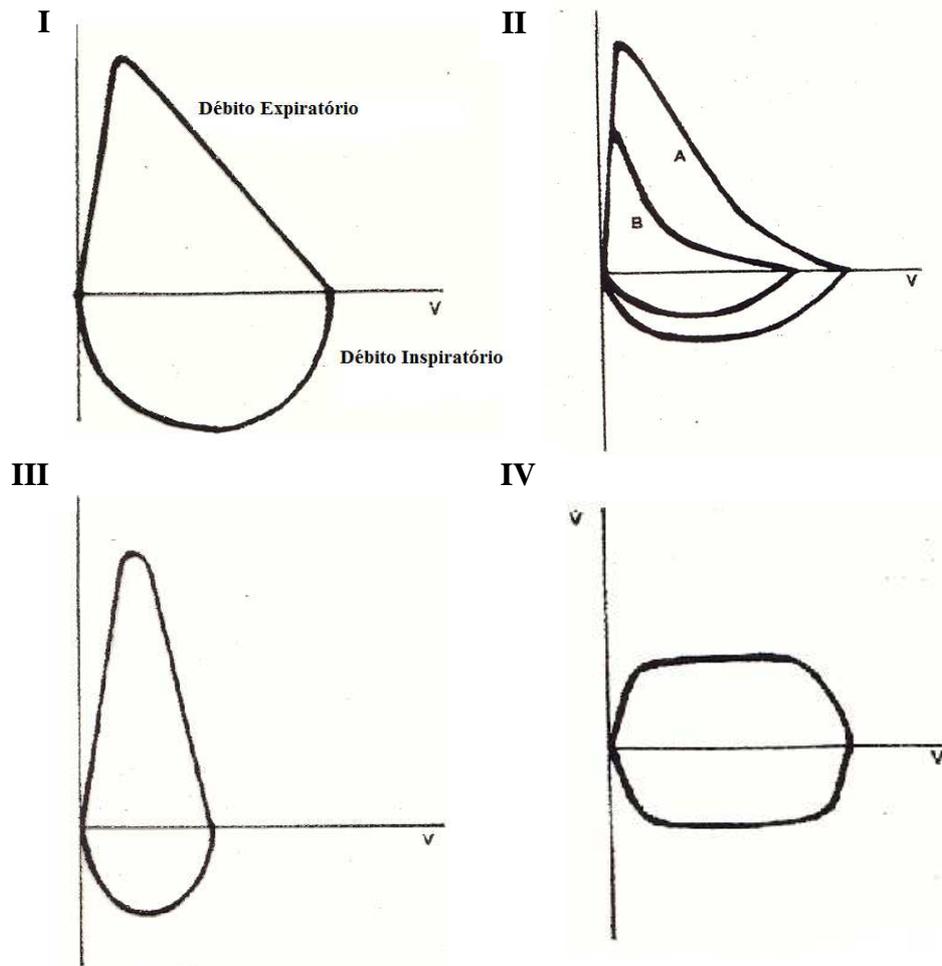


Figura 7- Alterações Funcionais Ventilatórias: Curvas \dot{V}/V . **I-** Normal; **IIA-** Padrão ventilatório obstructivo; **IIB-** Padrão ventilatório com inflamação; **III-** Padrão Ventilatório Restritivo; **IV-** Obstrução fixa da via aérea extratorácica (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Um outro parâmetro dinâmico é a Ventilação Voluntária Máxima (VVM) - volume de ar expirado num determinado intervalo de tempo, realizando-se respirações máximas forçadas, tão rápidas quanto possível, facultando uma boa visão da reserva ventilatória. Deve durar pelo menos 12 segundos, sendo registada em L/min (BTPS). A relação $VVM / (VEF_1 \times 40) < 0,80$ indica que a VVM é baixa relativamente ao VEF_1 , sugerindo doença ou pouco esforço. Utiliza-se como método de avaliação da *endurance*

dos músculos respiratórios e como complemento da prova de esforço cardiopulmonar (Couto *et al.*, 2004).

A VVM pode estar diminuída pela obstrução das vias aéreas superiores, por manobras de fraqueza dos músculos respiratórios ou pelo fraco desempenho, ou seja, devido a instrução deficiente, má compreensão, pouco esforço, tosse, ou outras doenças relacionadas (Evans *et al.*, 2003).

O PEF (*Peak Expiratory Flow*), pode ser medido e avaliado pela Espirometria, mas também por aparelhos simples e portáteis possíveis de utilizar em casa e no local de trabalho – *Peak-Flow Meter*, pelo que têm vindo a ser cada vez mais motivo de atenção, para a classificação de



Figura 8 - Peak Flow Meter.

gravidade da Asma (critérios Projecto GINA), avaliação de resposta ao tratamento e na Medicina Ocupacional (figura 8).

Segundo a definição da ATS/ERS 2005, o PEF corresponde ao débito máximo obtido através de uma manobra expiratória forçada, partindo da posição de Capacidade Pulmonar Total (CPT), expresso em L/min. Trata-se de um débito dependente do esforço, sendo fundamental a colaboração do paciente e a correcta execução do exame, onde o ensinamento assume um papel importante. Assim, tem a desvantagem do débito ser dependente do grau de esforço, sem vigilância especializada.

Para a realização do exame, as indicações a seguir são várias (tabela 10).

Por outro lado, a incapacidade de realização da manobra expiratória cumprindo critérios de qualidade, por falta de compreensão e/ou colaboração, constitui uma limitação importante na realização do exame referido.



Tabela 10- Indicações para a realização do PEF (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Indicações

Monitorização da variabilidade das vias aéreas ao longo do tempo, em doenças obstrutivas como a Asma;

Melhorar o controlo da Asma, em particular em doentes com má percepção da broncoconstrição, prevenindo atempadamente as exacerbações graves;

Identificação de factores causais de Asma Ocupacional;

Detectar sinais precoces de deterioração da Função Respiratória antes do aparecimento de sintomatologia;

Monitorização da terapêutica.

Provas de Broncomotricidade

As provas de Broncomotricidade destinam-se a avaliar a resposta brônquica a diversos estímulos, no sentido da Broncodilatação (Provas de Broncodilatação) ou no sentido da Broncoconstrição (Provas de Provocação Brônquica).

Provas de Broncodilatação

A avaliação da reversibilidade da obstrução é um instrumento importante no diagnóstico e monitorização de doenças pulmonares obstrutivas, nomeadamente na Asma, doença inflamatória das vias aéreas em que a obstrução é reversível, e na DPOC, em que a obstrução tipicamente não reverte de forma significativa (Almeida *et al.*, 2004).



O fármaco geralmente utilizado para o estudo da reversibilidade é um agonista adrenérgico β_2 inalado de curta acção, promovendo Broncodilatação por efeito directo no músculo liso das vias aéreas, através do seu relaxamento.

Não há consenso quanto ao fármaco, dose ou modo de administração, no entanto as últimas orientações da Task Force ATS/ERS, recomendam o uso de Salbutamol na dose de 400 μg (Miller *et al.*, 2005; Pellegrino *et al.*, 2005).

A determinação da resposta ao fármaco Broncodilatador pode ter por base qualquer parâmetro funcional respiratório, embora o VEF_1 e a CVF obtidos através de uma Espirometria, sejam os parâmetros padronizados para o estudo da Broncodilatação (Pellegrino *et al.*, 2005).

A Espirometria realizada após a inalação de um broncodilatador pode ajudar a prever a resposta à terapêutica e tem importância prognóstica tanto para a DPOC como para a Asma. A ATS define, como resposta broncodilatadora significativa, um aumento do VEF_1 e da CVF (tabela 11) (Miller *et al.*, 2005).

Tabela 11- Critérios ATS/ ERS relativos à variação do VEF_1 ou da CVF (adaptado de Pellegrino *et al.*, 2005).

ΔVEF_1	$\geq 12\%$ e 200ml (relativamente ao valor basal)
ΔCVF	$\geq 12\%$ e 200ml

São conhecidas as indicações não estando descritas contra-indicações absolutas para a realização da Prova de Broncodilatação, No entanto, existem algumas contra-indicações relativas (tabela 12).

Esta prova deve ser realizada sempre que se documente obstrução – $\text{VEF}_1 < 80\%$ do valor de referência e/ou $\text{VEF}_1/\text{CVF}\% < 70\%$. Utilizam-se habitualmente os β_2



Simpaticomiméticos como o Salbutamol, Fenoterol ou a Terbutalina, com avaliação aos 10-15 minutos. Em situações específicas como na DPOC ou na presença de um teste negativo com os β_2 utilizam-se os Anticolinérgicos: Brometo de Ipratrópio, Tiotrópio com avaliação aos 30-60 minutos (Miller *et al.*, 2005).

Tabela 12- Indicações e Contra-indicações relativas para a Prova de Broncodilatação (adaptado de Matos *et al.*, 2005).

Indicações	Contra-indicações relativas
Avaliar a reversibilidade da obstrução das vias aéreas demonstrada por uma relação VEF ₁ /CVF reduzida ou por outros indicadores de limitação do débito;	Reacções adversas conhecidas ou suspeitas a um fármaco broncodilatador específico;
Avaliar planos terapêuticos alternativos em doentes com hipersusceptibilidade brônquica conhecida;	Instabilidade cardiovascular (arritmias graves, taquicardia significativa e hipertensão arterial) que podem ser agravadas pela estimulação β -adrenérgica.
Reverter o broncospasmo induzido em testes de Provocação Brônquica;	
Determinar o grau de incapacidade quando o valor de VEF ₁ é inferior a 70% do valor previsto;	
Avaliar a reversibilidade da obstrução das vias aéreas no pré-operatório.	

Caso a Broncodilatação seja efectuada no contexto de um teste de Provocação Brônquica, o valor do VEF₁ deve atingir pelo menos 90% do valor basal, pelo que caso



tal não aconteça, deve ser administrado novamente Salbutamol ou em alternativa Ipratrópio e repetir a avaliação.

Uma variação $\leq 8\%$ ou ≤ 150 ml em relação ao valor basal pode representar a variabilidade intraindividual fisiológica, e não deve ser considerada como uma resposta significativa ao broncodilatador (Pellegrino *et al.*, 2005).

A interpretação da alteração funcional após broncodilatador deve ser feita à luz da clínica e não baseada num só teste, uma vez que, o teste negativo não é igual à não prescrição ou suspensão de terapêutica broncodilatadora e o teste positivo não é igual a sucesso de terapêutica broncodilatadora.

Provas de Provocação Brônquica

A Hiperreactividade Brônquica (HRB) consiste no aumento do tónus brônquico com conseqüente “estreitamento” do seu lúmen, decorrente de um estímulo que pode ser demonstrado, em laboratório, através da realização de testes de Provocação Brônquica, específica e não específica.

A Espirometria, após a Broncoprovocação com a Metacolina, exercício, ou outro tipo de exposição, é útil em identificar hiperreactividade das vias aéreas. A maioria dos protocolos requer uma queda de 20% no VEF₁ para considerar uma Broncoprovocação positiva. Outras formas de Broncoprovocação (ar frio ou exercício), raramente serão positivas quando é negativo com a Metacolina (Reddel *et al.*, 2009).

A variação do VEF₁ em função das doses de Metacolina administradas permite a construção de uma curva de dose-resposta, a partir da qual é possível determinar os indicadores de susceptibilidade brônquica, ou seja, sensibilidade (\rightarrow sensibilidade \rightarrow desvio para a esquerda da curva de dose-resposta) e reactividade (\rightarrow reactividade \rightarrow aumento do declive da curva de dose-resposta) (Matos *et al.*, 2010).



As indicações, contra-indicações absolutas e relativas para a realização de provas de provocação brônquica estão indicadas na tabela 13.

Tabela 13- Indicações, Contra-indicações absolutas e relativas para a realização de provas de Provocação Brônquica (adaptado de Matos *et al.*, 2005).

Indicações	Contra-indicações absolutas	Contra-indicações relativas
Confirmar ou excluir diagnóstico de Asma	Obstrução grave das vias aéreas ($VEF_1 < 50\%$ ou $< 1,0$ L em relação ao previsto)	Obstrução moderada das vias aéreas ($VEF_1 < 60\%$ ou $< 1,5$ L em relação ao previsto)
Documentar e avaliar grau de HRB		
Avaliar gravidade da Asma e resposta a determinadas terapêuticas	Enfarte Agudo do Miocárdio ou Acidente Vascular Cerebral recentes (< 3 meses)	Incapacidade de realização da Espirometria basal cumprindo os critérios de qualidade;
Identificar desencadeantes específicos de Asma ou Doença Alérgica	Aneurisma da Aorta	Gravidez ou amamentação;
Estudo em patologia respiratória com graus variáveis de obstrução brônquica	Hipertensão Arterial não controlada (TA Sistólica > 200 mmHg ou TA Diastólica > 100 mmHg).	Infecção recente das vias aéreas superiores (3 – 6 semanas);
Estudos epidemiológicos / Investigação		Terapêutica com inibidor da colinesterase (Mistena Gravis);

Determinação dos Volumes Pulmonares

O exame aprofundado da Função Respiratória incluirá sempre a medição dos volumes pulmonares estáticos. A sua determinação é fundamental, por exemplo para distinguir as doenças obstrutivas das doenças restritivas.



As determinações não mensuráveis pela Espirometria são:

- ✓ Volume total de ar no pulmão após uma inspiração profunda – Capacidade Pulmonar Total (CPT);
- ✓ Volume de ar restante nos pulmões, em posição de repouso, isto é, no final de uma expiração normal que corresponde ao ponto de equilíbrio inspiração/expiração em que nenhum esforço é feito - Capacidade Residual Funcional (CRF);
- ✓ Volume Residual - quantidade de ar restante após a expiração máxima – (VR) (Evans *et al.*, 2003).

Estes volumes podem ser determinados por qualquer uma das 3 técnicas: a **diluição dos gases inertes** (figura 9), em que os volumes são calculados a partir da concentração equilibrada de um volume conhecido e concentração de gás, normalmente o hélio; o **método de depuração**, ou *clearance*, do azoto em circuito aberto (*washout* do azoto), em que os cálculos de volume são baseados nas concentrações de nitrogênio expirado antes e depois de respirar O₂ a 100% (Sabe-se que o N₂ no pulmão é cerca de 75% a 80% do volume total) (tabela 14); e a **Pletismografia Corporal**, que utiliza a lei de Boyle-Mariotte, que estabelece que o volume de um gás, é inversamente proporcional à pressão a que é submetido ($P_1V_1 = P_2V_2$), para determinar os volumes do pulmão pela pressão e pelas alterações de volume durante a respiração numa cabine hermeticamente fechada. Embora cada técnica tenha as suas próprias limitações todos estes métodos são fisiologicamente sólidos de fornecer resultados precisos. Contudo, a Pletismografia é a única utilizada na prática clínica diária (Evans *et al.*, 2003; Wanger *et al.*, 2005).

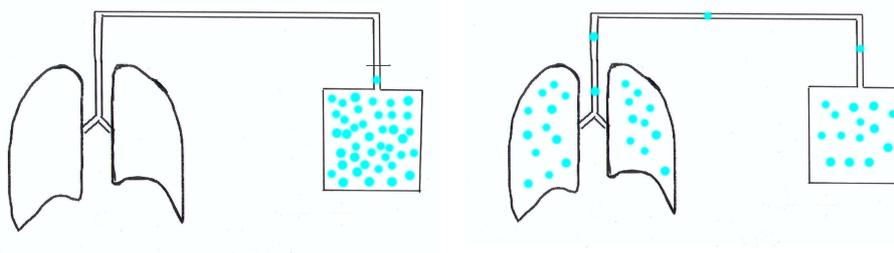


Figura 9- Diluição com gás inerte (adaptado de Ruppel, 1998).

Tabela 14- Métodos de medição dos volumes pulmonares com um gás inerte (adaptado de Matos *et al.*, 2010)

Método	Volume Pulmonar	Vantagens e desvantagens
Diluição com Hélio – Circuito fechado - <i>multiple breath</i>	CRF	Simple, relativamente barato, afectado pela distribuição da ventilação na obstrução moderada ou severa
<i>Washout</i> do Azoto – <i>multiple breath</i>	CRF	Simple, relativamente barato, afectado pela distribuição da ventilação na obstrução moderada ou severa. Necessita da determinação da CI, VRE, para calcular outros volumes pulmonares
<i>Washout</i> do Azoto – <i>single breath</i>	CPT	Pode subestimar os volumes pulmonares em caso de obstrução
<i>Washout</i> do Hélio – <i>Single breath</i>	CPT	Calculado no estudo da difusão; pode subestimar os volumes pulmonares em caso de obstrução

O doente é colocado dentro de uma cabine, respira em volume corrente, e permite-nos a medição dos volumes pulmonares (figura 10). A saída de ar é fechada momentaneamente e o doente faz movimentos respiratórios contra essa resistência. Convencionase que nesse momento a pressão medida na boca é igual à pressão alveolar. Partindo do valor conhecido do volume da cabine, medindo as variações de volume dentro da cabine, deduzir-se-á logicamente o valor do Volume de Gás Intra



Figura 10- Pletismógrafo.

Tóraco (VGIT), também chamada Capacidade Residual Funcional – CRF, que representa o volume de ar contido no pulmão em posição de repouso, ou seja, no final de uma expiração normal; representa um ponto de equilíbrio das forças elásticas do pulmão e da parede torácica. A CRF é constituída por um volume mobilizável, o VRE, e por um volume não mobilizável, o Volume Residual - VR (figura 11) (Couto *et al.*, 2004; Pellegrino *et al.*, 2005).

Uma das vantagens da Pletismografia é que não se efectuam manobras máximas e, portanto, são mais independentes da colaboração do doente, pois é possível determiná-las a volume corrente, isto é, com o doente a efectuar a sua respiração normal e não forçada.

A CPT pode ser normal ou estar elevada (hiperinsuflação) nas doenças obstrutivas devido ao encarceramento aéreo. Em pacientes com hiperinsuflação, o VR e a relação VR/CPT estão aumentados (Mannino *et al.*, 2000).

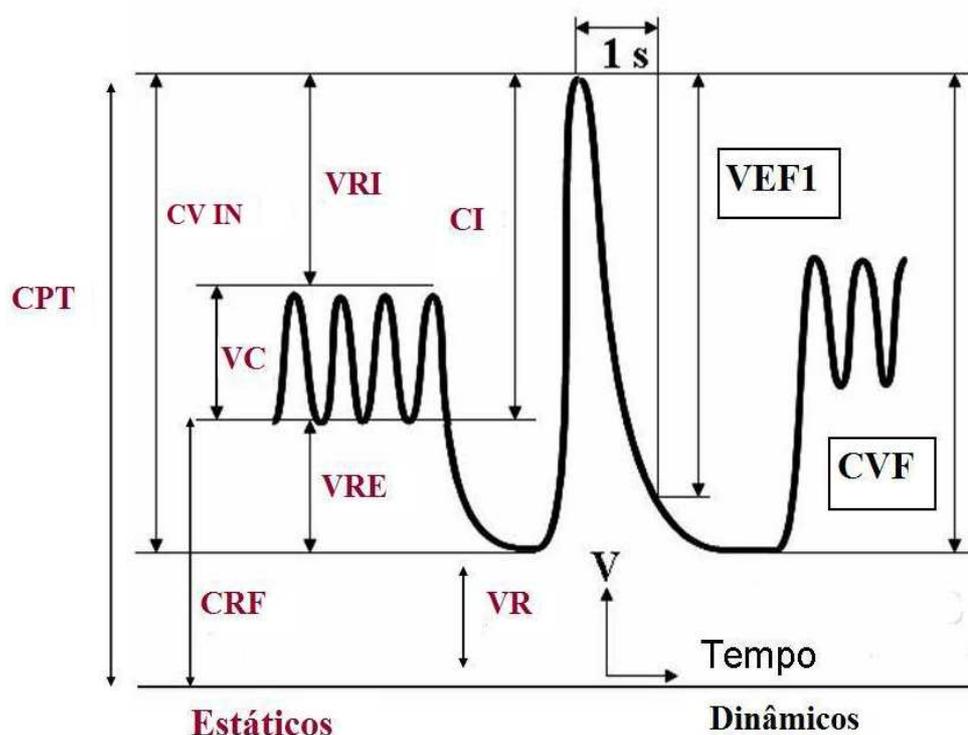


Figura 11- Volumes pulmonares estáticos e dinâmicos avaliados num exame de estudo da Função Respiratória na Asma. **CPT**- Capacidade Pulmonar Total; **CI**- Capacidade Inspiratória; **CV IN**- Capacidade Vital Inspiratória; **VRI**- Volume de reserva inspiratória; **VC**- Volume Corrente; **VRE**- Volume de reserva expiratória; **CRF**- Capacidade Residual Funcional; **VR**- Volume Corrente; **VEF1**- Volume expiratório forçado no 1ºsegundo; **CVF**- Capacidade Vital Forçada (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

A restrição, normalmente causada por processos parenquimatosos (por exemplo, fibrose) produz reduções em todos os volumes do pulmão, semelhante à redução proporcional dos valores em Espirometria. Pelo contrário, a fraqueza neuromuscular e alguns casos de patologia parede torácica, causam reduções na CPT, mas há um aumento do VR e da relação VR/CPT. Devido à relação VR/CPT aumentada, estes transtornos restritivos podem ser confundidos com doenças obstrutivas. É preciso ter especial atenção a este padrão potencialmente confuso (Evans *et al.*, 2003).

Com a Pletismografia corporal foi introduzido na Prática Clínica um novo parâmetro, a *Resistance* (R_{aw}) que representa a resistência das vias aéreas.

A resistência das vias aéreas (R_{aw}) é a diferença de pressão por unidade de débito de gás que flui para dentro ou para fora dos pulmões. Para determinação da



Resistance mede-se simultaneamente por um lado o débito aéreo momentâneo (Δv) e por outro a variação da pressão alveolar (ΔPa) (Ruppel, 1998).

A resistência resulta da razão entre a diferença de pressão na boca e a pressão alveolar dividido pelo débito medido ao nível da boca. É medida no pletismógrafo que converte estas variações em curvas de Débito/Pressão. Quanto menor o calibre das vias aéreas, maior será a *Resistance*, pelo que se for maior que 3,5 representa uma obstrução brônquica.

$$R_{aw} = \frac{\text{Pressão atmosférica} - \text{Pressão alveolar}}{\text{Débito}}$$

A R_{aw} é registada em centímetros de água por litros por segundo (cm H₂O/L/seg ou KPA/L/s) e oscila entre 1,5 e 3,5 cm H₂O L/s (0,15 a 0,35 KPA/L/s) (Matos *et al.*, 2010).

A R_{aw} é um parâmetro mais sensível que o VEF₁ mas menos reprodutível; a sua elevação pode ser a única alteração observada num doente com obstrução ligeira.

Também na Pletismografia, tal como nos outros parâmetros funcionais é importante reportar a comparação dos seus valores ao longo do tempo, em exames seriados.

A R_{aw} está aumentada na Asma, no enfisema, na bronquite e nos tumores e encontra-se normal ou ligeiramente alterada em situações de obstrução das pequenas vias aéreas. A morfologia das ansas complementa a interpretação das alterações (figura 12) (Matos *et al.*, 2010).

O Pletismógrafo foi criado para medir volumes, mas a sequência das medições nos modelos actuais é diferente: mede-se primeiro a resistência, depois o VGIT e por fim uma Espirometria lenta e um Débito/Volume.

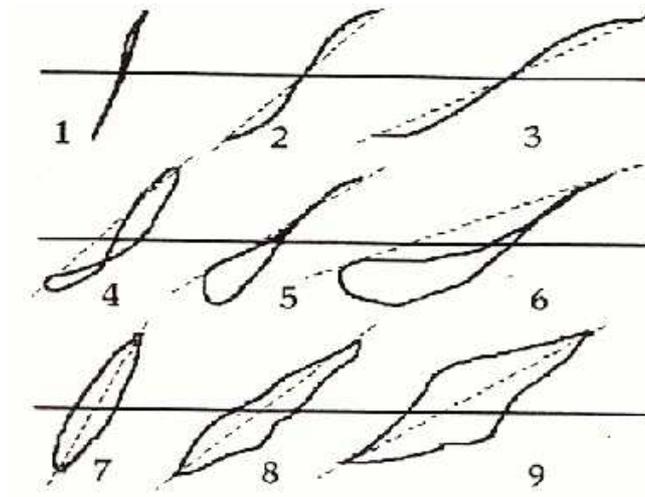


Figura 12- Digrama de Débito/ Pressão. 1- Normal; 2- Turbulência respiratória; 3-Obstrução > Resistance (inclinação da curva); 4- Turbulência aumentada; 5- Alteração expiratória; 6- Obstrução expiratória mais acentuada (curva em taco de golf ou raquete); 7- Heterogeneidade ventilatória (assim como 8 e 9; dissociação entre curvas expiratória e inspiratória) (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Assim, a Pletismografia serve fundamentalmente para a determinação do VGIT (CRFplet) e da Resistência, o que torna a Pletismografia especialmente importante (tabela 15).



Tabela 15- Casos para a utilização da Pletismografia (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Pletismografia <u>deve</u> ser usada	Pletismografia <u>não deve</u> ser usada
Diagnóstico de doenças restritivas	Confusão mental, descoordenação muscular, imobilizações do tórax
Avaliação de doenças obstrutivas, em que as medições dos volumes pulmonares pelos métodos de diluição com o Hélio ou <i>washout</i> pelo Azoto possam conduzir a resultados anormalmente baixos (enfisema bolhoso, fibrose quística...)	Claustrofobia
Para doentes que têm dificuldade em colaborar nos testes habituais, pela necessidade de repetição das manobras respiratórias	Presenças de dispositivos que não permitam a entrada na cabine (sistemas de soro...)
Para avaliação da Resistência	Presença de dispositivos ou alterações que interfiram com alterações de pressão (dreno torácico, cateter de O ₂ transtraqueal, ruptura do tímpano).
Para avaliação da broncomotricidade.	

Capacidade de Difusão Pulmonar

A Espirometria e os volumes pulmonares elucidam acerca dos mecanismos de ventilação, mas não abordam a função da transferência de gás no pulmão – Capacidade de Difusão Pulmonar que representa o volume de gás transferido, por minuto, do alvéolo para o sangue, por cada milímetro de mercúrio de diferença de pressão alveolo-capilar (DL_{CO}) (MacIntyre *et al.*, 2005).

Para medirmos a Capacidade de Difusão Pulmonar precisamos de um gás que se dissolva ou se combine rapidamente com algum componente do sangue para que o



único factor que impeça a passagem do alvéolo para o capilar seja a membrana alvéolo-capilar. O oxigénio e o monóxido de carbono têm essas propriedades (Couto *et al.*, 2004).

O transporte de O_2 através da membrana alveolocapilar é proporcional à diferença de pressão do O_2 alveolar e a pressão média de O_2 no capilar.

Para a determinação da capacidade de difusão usa-se o Monóxido de Carbono que tem 210 vezes mais afinidade para a hemoglobina que o O_2 .

A Capacidade de Difusão (DL_{CO}) é de forma alternativa designada na Europa, como Factor de Transferência (TL_{CO}), uma vez que é influenciado por outros factores, para além da Difusão; correlaciona-se com o metabolismo (repouso/exercício), e a medição assume que o pulmão funciona de uma forma homogénea, o que não corresponde à realidade.

A diminuição da DL_{CO} pode ocorrer em alterações do parênquima pulmonar, alterações vasculares e alveolares, com destruição dos septos alveolares e confluência dos alvéolos: enfisema, redução do número de alvéolos funcionantes (ressecção pulmonar) alterações da distribuição ventilatória, e anemia. Inversamente, as condições que resultam num aumento efectivo do volume sanguíneo pulmonar podem causar um aumento da DL_{CO} . Assim sendo, existem, também, diferentes graus de gravidade da DL_{CO} (tabela 16).

Os pacientes com Asma têm, frequentemente, um aumento da DL_{CO} , provavelmente devido a um aumento do volume sanguíneo pulmonar. Outras condições, que resultam num aumento da DL_{CO} incluem a obesidade, o shunt cardíaco esquerda-direita, a policitémia, e a fisiologia pós-exercício (Evans *et al.*, 2003).

**Tabela 16-** Graus de gravidade da DL_{CO} (reproduzido e adaptado de Pellegrino *et al.*, 2005).

Gravidade	% de DL _{CO}
Ligeira	> 60% e < 80%
Moderada	40 – 60%
Grave	< 40%

Pressões Respiratórias Máximas

As Pressões Respiratórias Máximas (PRM) ajudam na avaliação da força dos músculos respiratórios, ou seja, na avaliação de doentes com disfunção neuromuscular, para estudo da resistência e da força.

Para a determinação das pressões respiratórias máximas existem aparelhos mais simples que apenas nos dão os valores numéricos (figura 13A) e aparelhos mais complexos (figura 13B) que registam a manobra em gráfico, alguns deles integrados noutros sistemas de avaliação respiratória que vem acoplado a um pletismógrafo.

Ambas as pressões inspiratória e expiratória, estão reduzidas na doença neuromuscular generalizada, por exemplo, na esclerose amiotrófica lateral, ou de baixo desempenho muscular (Evans *et al.*, 2003).

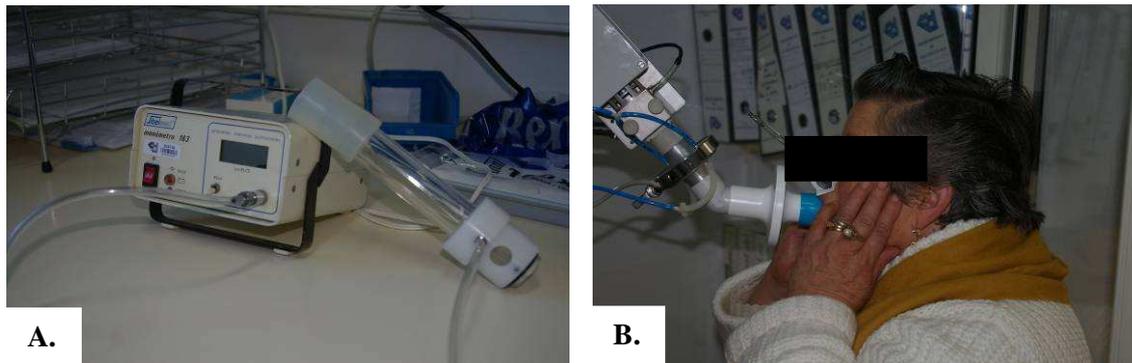


Figura 13- Aparelhos de determinação das pressões respiratórias. **A:** aparelhos simples; **B:** aparelhos complexos.

A pressão inspiratória máxima está selectivamente reduzida na disfunção diafragmática. Doentes com lesões da espinal medula, mas com os nervos frénicos intactos, têm reduções das pressões respiratórias que afectam predominantemente a pressão expiratória. Esta informação pode ser útil para determinar a etiologia de sintomas respiratórios, mas tem igualmente um papel prognóstico importante (Evans *et al.*, 2003).

A PMR pode ajudar a avaliar a capacidade de protecção das vias aéreas, isto é, a capacidade de gerar tosse adequadamente, predizer o sucesso no desmame da ventilação mecânica e avaliar a severidade e a progressão da fraqueza neuromuscular.

Gasometria Arterial

A análise de gases no sangue não deve ser considerada apenas “uma análise” que se poderá pedir em complemento do exame da Função Respiratória, mas antes deverá constituir parte integrante deste exame. Actualmente, para se poder medir a quantidade de oxigénio e de anidrido carbónico transportada no sangue, recorre-se, na prática



clínica, à determinação da pressão parcial dos referidos gases (PaO_2 e PaCO_2) no sangue arterial. Como o equilíbrio ácido-base está directamente relacionado com o teor no sangue destes gases, é importante, também, a avaliação do pH na mesma amostra. Só a análise de gases no sangue nos pode proporcionar a correcta avaliação de efectividade da Função Respiratória (Couto *et al.*, 2004).

Por sua vez, o uso da oximetria de pulso é um método não invasivo, que permite a medição da saturação hemoglobínica de O_2 – SaO_2 , que pode ser estimada em repouso e após exercício físico padronizado e é útil na titulação de oxigenoterapia (Evans *et al.*, 2003).

A grande desvantagem dos oxímetros é poderem ocorrer variações da PaO_2 sem modificações significativas da SaO_2 (Couto *et al.*, 2004).

Ergometria

Em patologia pulmonar, o estudo da Função Respiratória em repouso nem sempre oferece um quadro suficientemente esclarecedor das alterações existentes. O objectivo destas provas, no âmbito da patologia respiratória é verificar se, a um determinado nível de trabalho muscular compatível com as actividades quotidianas, o pulmão tem, ou não, capacidade de arterializar, ou manter arterializado, o sangue sem aumentar excessivamente o trabalho respiratório (Pontes da Mata *et al.*, 2004).

A prova cardiorespiratória de exercício contribui, sobretudo, para determinar a reserva ventilatória e cardiocirculatória ajudando, assim, a entender qual dos sistemas envolvidos no esforço tende a claudicar primeiro (Pontes da Mata *et al.*, 2004).

O estudo cardiorespiratório envolve um exercício físico progressivo, até um ponto final definido, ou até à exaustão. Concede-nos o privilégio de, numa só prova,



recolher informação sobre a captação, transporte e utilização periférica do oxigénio e, por constituir uma avaliação global do indivíduo, pode permitir o diagnóstico da causa que delimita o desempenho durante o exercício físico, qualquer que seja a sua origem: respiratória, cardíaca, metabólica ou outra (Evans *et al.*, 2004).

A dispneia durante o esforço é um sintoma comum. Diversos protocolos de exercício têm sido desenvolvidos para distinguir entre uma ampla variedade de causas dessa queixa inespecífica. Este teste pode ser extremamente útil na avaliação da dispneia inexplicada e em acalmar alguns doentes pela exclusão de doença cardíaca ou pulmonar. Assim, as indicações para uma prova de avaliação cardiorespiratória são: ajuda diagnóstica, quantificação das incapacidades, reabilitação respiratória, na escolha de uma terapêutica médica ou na avaliação da sua eficácia, e na predictibilidade do risco cirúrgico (Pontes da Mata *et al.*, 2004).

O teste cardiopulmonar pode ser mais invasivo do que outros testes de Função Pulmonar e exige maior esforço do paciente. Combinado com custos adicionais de pessoal especializado, equipamentos e espaço, faz com que sejam testes menos disponíveis do que os outros testes já descritos. A análise do custo-eficácia ainda não foi realizada para avaliar o uso dos testes de Função Respiratória na gestão da doença (Evans *et al.*, 2004).

Em síntese, a Espirometria e a Oximetria são baratas e oferecem uma grande quantidade de informação diagnóstica em comparação com outros testes. A Espirometria é recomendada para o diagnóstico, avaliação periódica e na conduta a seguir na Asma e DPOC e, conjuntamente com a Oximetria, constitui uma ferramenta cada vez mais importante na Medicina de Cuidados Primários (Pontes da Mata *et al.*, 2004).



Os restantes testes do estudo da Função Pulmonar mencionados estão, habitualmente apenas, no domínio de Laboratórios Especializados (Evans *et al.*, 2004).

Capítulo IV

Estudo da Função Respiratória na Asma



A Asma é uma patologia pulmonar obstrutiva muito frequente.

As lesões patogénicas da Asma vão determinar as alterações fisiopatológicas fundamentais que se vão encontrar nos principais testes de Função Pulmonar.

A Asma, segundo o projecto mundial para a Asma – *Global Initiative for Asthma* (GINA) – é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas caracterizada pela limitação aguda e variável dos fluxos aéreos e pela HRB. Segundo João Cardoso (2004), o tratamento ideal da Asma seria baseado na monitorização da inflamação. Actualmente é possível através de métodos invasivos como a broncoscopia, as biopsias brônquicas e lavado bronco-alveolar e pela avaliação do óxido nítrico (NO) no ar expirado que sendo um método não invasivo, é de execução complexa e ainda não muito acessível, avaliar indirectamente a inflamação.

O diagnóstico de Asma é geralmente baseado na presença de sintomas característicos. No entanto, as medições da Função Pulmonar e, em especial a demonstração da reversibilidade das anormalidades da Função Pulmonar, vieram aumentar muito a confiança do diagnóstico. Isso ocorre porque os pacientes com Asma têm, frequentemente, um pobre reconhecimento dos seus sintomas e uma má percepção da sua gravidade, especialmente se a sua Asma é já de longa data (Killian *et al.*, 2000).

A avaliação de sintomas como a dispneia e a pieira pelos médicos também pode ser imprecisa. A medição da Função Pulmonar fornece uma avaliação da gravidade da obstrução das vias aéreas, da sua reversibilidade e da variabilidade, e confirma o diagnóstico de Asma (GINA, 2008).

Os testes da Função Respiratória têm, como objectivos principais (Killian *et al.*, 2000):

- ✓ Estabelecer e confirmar o diagnóstico clínico;
- ✓ Efectuar o diagnóstico diferencial;



- ✓ Determinar a gravidade actual da doença;
- ✓ Avaliar a evolução e a resposta à terapêutica do doente asmático.

Vários métodos estão disponíveis para avaliar a limitação do fluxo aéreo. No entanto, dois deles foram globalmente aceites para aplicação em pacientes com mais de 5 anos de idade: a Espirometria, e o PEF.

Os valores previstos do VEF₁, CVF e PEF, com base na idade, sexo, altura foram obtidos a partir de estudos da população. São valores continuamente revistos, e com excepção do PEF para o qual o intervalo de valores previsto é muito grande, são úteis para avaliar se um determinado valor é anormal ou não (GINA, 2008).

Os termos reversibilidade e variabilidade referem-se a alterações de sintomas acompanhados por respectivas alterações na limitação do fluxo aéreo que ocorrem espontaneamente ou em resposta ao tratamento.

O termo reversibilidade é geralmente aplicado a uma rápida melhoria no VEF₁ (ou PEF), medido, após a inalação de um broncodilatador de acção rápida, ou uma melhoria mais sustentada, durante dias ou semanas após corticoterapia inalada (Pellegrino *et al.*, 2005).

A prova de Broncodilatação é, por alguns autores, recomendada, mesmo com Estudo Funcional Respiratório basal normal, em doentes com suspeita de Asma.

A variabilidade refere-se à melhoria ou deterioração dos sintomas e da Função Pulmonar que ocorrem ao longo do tempo. A variabilidade pode ser experimentada ao longo de um dia (variabilidade diurna), de dia para dia, a partir de mês a mês, ou sazonalmente. Obter uma história de variabilidade é um componente essencial do diagnóstico de Asma. Além disso, a variabilidade faz parte da avaliação do controle da Asma (GINA, 2008).

Peak Expiratory Flow

O *Peak Expiratory Flow* (PEF) é um parâmetro considerado como um dos indicadores em que se baseia a determinação do grau de gravidade da Asma segundo os critérios do GINA, que associado aos indicadores de ordem clínica, coloca o doente num determinado estadió de que resulta para cada um, uma determinada indicação terapêutica. Constitui um componente da rotina dos planos de acção da Asma (Fuhlbrigge, 2004).

Avaliações recentes sugerem que o PEF, quando expresso como um valor médio de um período de duas semanas, está melhor relacionado com os questionários de qualidade de vida, do que o melhor valor de PEF expresso em percentagem ou com a variabilidade do PEF ou com o VEF₁ (Nishiyama *et al.*, 2003).

A monitorização ambulatória do PEF assume particular interesse na avaliação e monitorização do controlo e da gravidade da Asma, bem como na identificação de factores desencadeantes de exacerbações, importante na avaliação da Asma Ocupacional/Profissional, no âmbito da Medicina do Trabalho. Possui ainda, particular interesse em pacientes com má percepção da obstrução, permitindo o reconhecimento da sintomatologia e a possibilidade de prevenção atempada de exacerbações.



Figura 14- PIKO-I

A determinação do débito PEF que é o ponto mais alto da curva Débito-Volume pode ser realizada através de aparelhos simples, de plástico, portáteis e económicos – *Peak Flow Meter* ou Debitómetros e mais recentemente um dispositivo electrónico com capacidade de armazenamento dos últimos 96 testes – PIKO-I (figura 14). Constitui



uma ajuda importante quer no diagnóstico quer na monitorização da Asma. Além disso, pode ser facilmente realizado nas consultas e permite uma medição regular no domicílio e em meio laboral, o que possibilita a percepção da variabilidade diária através da avaliação dos períodos de agravamento e da resposta ao tratamento (Cardoso, 2004).

Contudo, as medidas do PEF não podem ser comparáveis com outras medidas de Função Pulmonar, como o VEF1, quer dos adultos ou das crianças. O PEF pode subestimar o grau de limitação do fluxo aéreo. Representa uma janela muito estreita no estudo da Função Respiratória (Sawyer *et al.*, 1998; Eid *et al.*, 2000).

Uma vez que, os valores de PEF variam com os diferentes Debitómetros e os intervalos de valores previstos são muito grandes, as medições do PEF devem, de preferência, ser comparadas com a melhor medição anterior do próprio doente usando o seu próprio aparelho. A melhor medição anterior geralmente é obtida quando o doente é assintomático ou a realizar o tratamento completo, representando um valor de referência para o acompanhamento dos efeitos das mudanças no tratamento (Reddel *et al.*, 2004).

No entanto, o PEF possui desvantagens: é dependente do grau de esforço na manobra, logo o seu valor pode ser falseado e fornecer informações incorrectas da gravidade. Além disso, não nos fornece informações sobre o estado das pequenas vias aéreas, nomeadamente da remodelação brônquica sob tratamento, o que pode dar uma tranquilidade enganadora (Cardoso, 2004).

São necessárias instruções cuidadosas para medir de modo fiável o PEF. O mais comum é ser medido logo de manhã, antes da medicação, quando os valores estão frequentemente perto do seu nível mais baixo, e a última medição à noite, quando os valores são normalmente superiores.

A variabilidade diurna do PEF é calculada pela fórmula:



$$\text{Variabilidade diurna (VD)} = \frac{\text{Maior PEF do dia} - \text{Menor PEF do dia}}{\text{Maior PEF do dia}} \times 100 \%$$

A variabilidade média do PEF durante 1-2 semanas corresponde à média aritmética das variabilidades diurnas.

A monitorização do PEF é importante num subgrupo de pacientes asmáticos e pode ser útil:

- ✓ Para confirmar o diagnóstico de Asma. Apesar de a Espirometria ser o método preferido de documentar a limitação do fluxo aéreo, uma melhoria de 60L/min após inalação de um broncodilatador (ou uma melhoria de 20% ou mais do PEF medido pré-broncodilatador) ou uma variação diurna no PEF de mais de 20% (com duas leituras diárias, mais de 10%) sugere o diagnóstico de Asma (Dekker *et al.*, 1992; Boezen *et al.*, 1994);
- ✓ Para melhorar o controlo da Asma, particularmente em doentes com uma percepção inadequada dos sintomas. Os planos de gestão da Asma que incluem auto-monitorização de sintomas ou do PEF, no tratamento de exacerbações têm mostrado aumentar as melhorias da Asma (Killian *et al.*, 2000);
- ✓ Identificar causas ambientais (incluindo as ocupacionais) dos sintomas da Asma. Isto envolve a monitorização do PEF diariamente, várias vezes ao dia, durante períodos suspeitos de exposição a factores de risco em casa ou no local de trabalho, ou durante o exercício ou outras actividades que



possam causar sintomas, e durante os períodos de não exposição (GINA, 2008).

A monitorização do PEF e a avaliação do diário de registo de sintomas e de medicação permite definir os níveis de controlo da Asma e classificar a gravidade da Asma.

A interpretação dos dados é feita segundo as recomendações do projecto GINA (2007), onde podemos definir os níveis de controlo da Asma (Tabela 17).

Tabela 17- Níveis de controlo da Asma segundo o GINA.

Características	Controlada (todas as opções seguintes)	Parcialmente Controlada (qualquer medida presente em qualquer semana)	Descontrolada
Sintomas diurnos	Nenhum (≤ 2 vezes / semana)	> 2 vezes / semana	≥ 3 características de Asma parcialmente controlada, presentes em qualquer semana
Limitações de actividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas nocturnos/ despertares	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação/ medicação SOS	Não (≤ 2 vezes / semana)	> 2 vezes / semana	
Função Respiratória (PEF ou VEF1)	Normal	$< 80\%$ do previsto ou do melhor valor individual (se conhecido) em qualquer dia	
Exacerbações	Nenhuma	≥ 1 / ano	1 em qualquer semana



O mesmo documento do projecto GINA permite classificar a gravidade da Asma (tabela 18).

Tabela 18- Classificação da gravidade da Asma segundo o GINA.

	Sintomas diurnos	Sintomas nocturnos	Valor do PEF	Variabilidade do PEF
Episódica/Intermitente	< 1 vez / semana Assintomático entre exacerbações	≤ 2 vezes / mês	≥ 80 % do previsto	< 20 %
Persistente ligeira	> 1 vez / semana mas < 1 vez / mês Exacerbações podem afectar actividade e sono	> 2 vezes / mês	≥ 80% do previsto	< 20 – 30 %
Persistente moderada	Diários Exacerbações afectam actividade e sono	> 1 vez / semana	60 – 80 % do previsto	> 30%
Persistente grave	Diários Exacerbações frequentes	Frequentes	≤ 60 % do previsto	> 30%

Espirometria

O primeiro exame recomendado pelas guidelines na avaliação da Asma é a Espirometria, com publicação de recomendações, “consensos”, para a padronização desta metodologia. Mede a limitação do fluxo das vias aéreas e a sua reversibilidade



possibilita o diagnóstico de Asma. Permite-nos obter o VEF₁, a CVF e a relação VEF₁/CVF..

Valores de CVF 80% ou mais são considerados normais. Os valores da CVF tendem a diminuir com a idade, mas as crianças e atletas tendem a ter valores acima dos da normalidade. Após tratamento com Broncodilatador a CVF pode aumentar (Conner *et al.*, 2003).

O VEF₁ é considerado a medida *gold-standard* que mede o grau da obstrução brônquica. É utilizado para caracterizar o estágio da doença e da resposta ao tratamento, assim como da evolução temporal. As vantagens do VEF₁ como um marcador da severidade asmática incluem a sua objectividade e reprodutibilidade (Fuhlbrigge, 2004).

Em doentes asmáticos está tipicamente reduzido para valores inferiores a 80% do preditivo (Conner *et al.*, 2003; Mathur *et al.*, 2006).

A Espirometria é reprodutível, mas é dependente do esforço. Portanto, devem ser dadas aos doentes as instruções adequadas sobre como executar a manobra de expiração forçada, e deve ser usado o melhor de três valores. (GINA, 2008).

Para o diagnóstico de Asma, após a administração de um broncodilatador, a Espirometria é utilizada para a definição de reversibilidade, geralmente através de um aumento superior a 12% e um aumento superior a 200ml, no VEF₁. No entanto, a maioria dos asmáticos não apresenta reversibilidade em cada avaliação, especialmente se controlados. É aconselhável repetir os testes aquando das consultas (GINA, 2008).

Foram demonstradas diferenças étnicas nos valores da Espirometria, logo equações preditivas para o VEF₁ e CVF devem ser estabelecidas para cada doente. O intervalo de valores normais é mais amplo, e os valores previstos são menos fiáveis em pessoas jovens (< 20 anos) e idosos (> 70 anos) (GINA, 2008).



Uma vez que muitas das doenças pulmonares podem resultar num VEF_1 reduzido, uma avaliação útil da limitação do fluxo aéreo é a relação entre o VEF_1 e a CVF. A relação VEF_1/CVF é normalmente superior a 80%, e possivelmente superior a 90% nas crianças. Valores inferiores a este traduzem de forma muito específica obstrução das vias aéreas. É uma das medidas mais importantes das doenças obstrutivas (Kaplan *et al.*, 2009; Mathur *et al.*, 2006).

O $FEF_{25-75\%}$, que reflecte as vias aéreas mais pequenas está também diminuído e muitas das vezes parece anormal ainda que o VEF_1 seja normal e não existam sintomas.

O $FEF_{25-75\%}$ tem um grande intervalo de normalidade e é de difícil reprodução o que dificulta a interpretação. Se valores de $FEF_{25-75\%}$ menores do que 50% acompanhados de valores anómalos de VEF_1/CVF confirmam obstrução (Conner *et al.*, 2003).

Pletismografia

Com a Pletismografia é possível determinar o Volume Residual e a Capacidade Residual Funcional ou VGIT, assim como avaliar directamente o calibre das vias aéreas, principalmente das de maior calibre, pela medição das resistências das vias aéreas - R_{AW} (Couto *et al.*, 2004).

A determinação do VR e da CRF (VGIT) permite-nos avaliar o grau de insuflação pulmonar de forma directa, o que não se pode avaliar se apenas se efectuar a Espirometria. O VR e a CRF encontram-se aumentados num asmático.

Após broncodilatador, repete-se esta medição e assiste-se à desinsuflação pulmonar, traduzida pela diminuição do VR. Embora sem consenso, admite-se que uma



diminuição de, pelo menos, 10% deste parâmetro é sinal de resposta positiva à broncodilatação (figura 15) (Irvin, 2005).

Segundo a ATS/ERS não há evidência médica, até à data, de que as reduções do VR ou da CRF acrescentem informações clinicamente importantes ao aumento do VEF₁ e da CVF, que se observa com a terapêutica otimizada, pelo que, não haverá vantagens na realização desta técnica relativamente à Espirometria.

A resistência das vias aéreas (*Raw*) é um parâmetro sensível medido na Pletismografia que se encontra aumentado numa fase precoce da obstrução e quanto maior for o broncoespasmo mais elevada está. A Prova de Broncodilatação é positiva se a *Raw* diminuir 40% do valor basal.

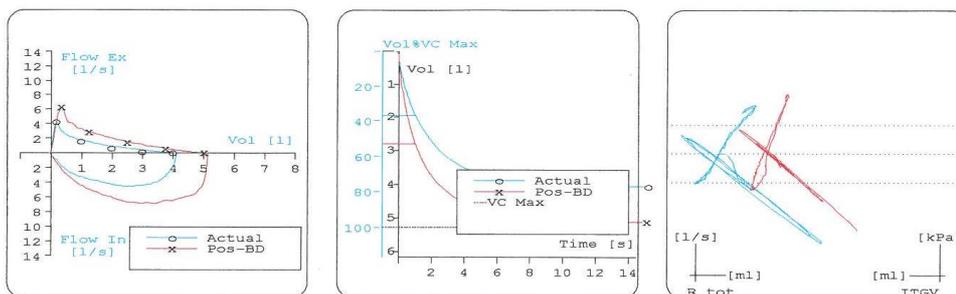
A vantagem da medição da resistência das vias aéreas sobre a Espirometria inclui: a não necessidade de manobras de respiração forçada, são eliminados os efeitos da inspiração profunda, e podem ser obtidos resultados a partir de idades pré-escolares.

No entanto, os testes de medição da resistência das vias aéreas têm algumas desvantagens, incluindo os custos dos equipamentos, os poucos estudos de validação, a necessidade de técnicos treinados, e menor relação sinal-ruído em comparação com as medições do VEF₁ (Pellegrino *et al.*, 2005).

HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA - EPE
 Serviço de Pneumologia
 Centro de Estudos da Função Respiratória

ESTUDO FUNCIONAL RESPIRATÓRIO

Nome	:	Identificação	:
Apelido	:	Nº Exame	:
Idade	: 30 Years	Médico	:
Altura	: 169 cm	" "	:
Peso	: 69 kg	Proveniencia	: Cons.Externa
Sexo	: male	" "	: Imunoalergologia
Diagnostico	: Asma Brônquica	Técnico	:



	Teoric	Actual	%Ac/Te	Pos-BD	D%BD/A
VC MAX.....[l]	4.82	4.98	103	5.28	5.94
FVC.....[l]	4.61	4.01	86.8	5.05	25.9
FEV 1.....[l]	3.91	1.89	48.3	2.74	45.3
FEV 1 % FVC.....[%]	47.1	47.1	54.4	15.4	15.4
PEF.....[l/s]	9.24	4.25	46.1	6.24	46.7
FEF 25.....[l/s]	7.89	1.61	20.4	2.88	78.6
FEF 50.....[l/s]	5.13	.729	14.2	1.48	103
FEF 75.....[l/s]	2.29	.175	7.64	.524	199
MMEF 75/25.....[l/s]	4.69	.540	11.5	1.28	137
TLC.....[l]	6.42	7.95	124	7.45	-6.4
ITGV.....[l]	3.13	3.97	127	3.51	-12
RV.....[l]	1.64	2.97	181	2.17	-27
RV % TLC.....[%]	25.7	37.4	146	29.1	-22
ERV.....[l]	1.49	.996	66.8	1.34	34.7
IRV.....[l]		3.32		3.06	-7.9
IC.....[l]	3.33	3.98	120	3.93	-1.3
VT.....[l]	.493	.664	135	.875	31.8
FEV 1*30.....[l/min]	139	56.7	40.7	82.3	45.3
VC IN.....[l]	4.82	4.98	103	5.28	5.94
R tot.....[kPa*s/l]	.300	.496	165	.234	-53
G tot.....[l/(kPa*s)]	3.33	2.01	60.4	4.27	112
SR tot.....[kPa*s]	1.18	2.14	182	.925	-57
SG tot.....[l/(kPa*s)]	.850	.468	55.1	1.08	131
Date		17-02 2010		17-02 2010	

Figura 15- Exemplo de um estudo funcional de Asma Brônquica, situação clínica de possível crise asmática ou de Asma não controlada. Síndrome obstrutiva grave com hiperinsuflação e resposta francamente positiva à broncodilatação.



Testes de Provocação Brônquica

Os Testes de Provocação Brônquica permitem avaliar o grau de susceptibilidade brônquica (“*airway responsiveness*”) a um determinado estímulo, sendo que a “hipersusceptibilidade” é uma característica importante na Asma em adultos e crianças. Corresponde a uma reacção exagerada das vias aéreas ao estímulo, manifestando-se pela diminuição do calibre brônquico, lesão epitelial, alterações da musculatura lisa brônquica e do sistema nervoso autónomo.

Segundo a definição de Asma a presença de HRB traduz de forma indirecta a existência de inflamação brônquica. A HRB é definida como uma resposta broncoconstritora aumentada a diversos estímulos (Covar, 2007).

É uma medida objectiva e bem standardizada da variação da limitação do fluxo aéreo. Não só existe uma sensibilidade maior a concentrações mais baixas dos agentes broncoconstritores, como a intensidade dessa resposta é maior a esses estímulos. Em que medida a limitação do fluxo aéreo, a inflamação e a hiperreactividade se sobrepõem é ainda desconhecido e a forma como estes três componentes se reúnem provavelmente explica a grande variabilidade de Asma como uma doença. Embora esta propriedade das vias aéreas seja dinâmica - pode variar ao longo do tempo, com a actividade da doença, com os estímulos ou com a exposição específica, e com o tratamento - é um componente que não é reflexo de uma doença específica (Covar, 2007).

Os estímulos que provocam a hiperreactividade podem ir desde agentes constrictores do músculo liso brônquico, como a agentes alergénicos, ao exercício, à inalação de ar frio e seco, como à exposição a gases e outros poluentes ambientais.

A fim de demonstrar a hiperreactividade usam-se estímulos que se classificam com base na sua natureza como: farmacológicos (histamina, metacolina), físicos



(exercício, hiperventilação com ar seco ou frio) ou sensibilizantes (alergéneos, substâncias ocupacionais). Por outro lado, podem classificar-se com base no seu mecanismo de acção como sendo directos (acção directa nos receptores do músculo liso brônquico, exemplo: metacolina) ou indirectos (libertação de mediadores a partir de células inflamatórias brônquicas, exemplo: exercício) (Tabela 19) (Kaplan *et al.*, 2009).

Tabela 19- Testes de Provação (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Testes de Provação	
INESPECÍFICA Farmacológica Metacolina (acetilcolina, carbacol) Histamina Leucotrienos C4, D4 e E4 Monofosfato adenosina Prostaglandinas Bradiquininas Neuropeptídeos, etc Física Exercício físico- Provas de esforço Hiperventilação isocápnica Inalação de ar frio Aerossóis não isotónicos Manitol -Inalador de pó seco	ESPECÍFICA Alergénios (inalados ou ingeridos) Agentes Ocupacionais Ácido Acetilsalicílico Outros AINES Alimentos Aditivos Alimentares

A distinção feita entre os estímulos directos e indirectos refere-se ao modo de acção dos agentes em relação à contracção do músculo liso das vias aéreas.

As provas de Broncoprovocação feitas com estímulos directos como a metacolina ou histamina provocam broncoespasmo actuando principalmente no músculo liso das vias aéreas e também sobre as glândulas produtoras de muco e nos microvasos das vias aéreas. A metacolina é um derivado sintético da acetilcolina – agonista colinérgico - e liga-se a receptores muscarínicos específicos nas células do músculo liso, enquanto que a histamina liga-se a receptores H1 no músculo liso das vias

aéreas, e causam a broncoconstrição. Pelo contrário os testes indirectos usam estímulos que afectam as células inflamatórias e neuronais, e induzem a libertação de mediadores inflamatórios ou citocinas que causam a contracção do músculo liso brônquico e “estreitamento” das vias aéreas (Covar, 2007).

Em geral, a investigação da HRB histamina e pelo exercício mostra que o teste directo inalado é mais sensível do que os testes de exercício, na demonstração do aumento inespecífico da reactividade das vias aéreas (Covar, 2007).

O método mais utilizado é o da estimulação da Broncoconstrição com metacolina ou histamina. Pode-se realizar o teste com concentrações crescentes de metacolina (método de volume corrente) ou de doses crescentes (método do dosímetro). Constrói-se uma curva dose-resposta e determina-se a que concentração ou dose a resposta é positiva (figura 16) (Almeida *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2005).

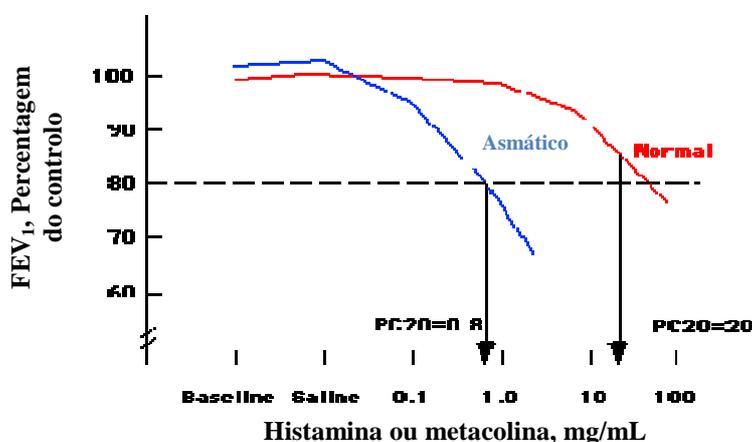


Figura 16- Curva dose-resposta aonde se representam os limiares - teste positivo/ teste negativo: PC₂₀ VEF₁ - 16 mg/ml; PD₂₀ VEF₁ - 7,8 μmole (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

O resultado do exame pode ser expresso na concentração ou dose de metacolina que provoca uma diminuição do VEF₁ de 20%, respectivamente PC₂₀VEF₁ ou PD₂₀VEF₁, considerada como resposta positiva.



$PC_{20} VEF_1$ = concentração inalada continuamente por nebulizador, em mg/ml, que produz redução de 20% no VEF_1 basal.

$PD_{20} VEF_1$ = dose inalada através de dosímetro, em μ mole, que produz redução de 20% no VEF_1 basal.

Quanto mais precoce é a queda do VEMS maior a Hiperreactividade Brônquica e mais sensível o doente a estímulos broncoconstritores. Quando a resposta é positiva deve-se fazer uma administração de broncodilatador.

De acordo com o valor de $PC_{20}VEF_1$ é possível classificar o grau de susceptibilidade brônquica (Tabela 20).

Tabela 20- Classificação do grau de susceptibilidade brônquica (adaptado de Crapo *et al.*, 1999).

$PC_{20}VEF_1$	Interpretação
> 16 mg/ml	Susceptibilidade brônquica normal – exame negativo
4,0 – 16 mg/ml	Hipersusceptibilidade brônquica “borderline”
1,0 – 4,0 mg/ml	Hipersusceptibilidade brônquica ligeira – teste positivo
< 1,0 mg/ml	Hipersusceptibilidade brônquica moderada a intensa

Se o valor de VEF_1 não diminuir 20%, o $PC_{20}VEF_1$ deve ser reportada como “>16mg/ml”, não se devendo extrapolar para além da última concentração de metacolina administrada.

De acordo com o valor de $PD_{20}VEF_1$ é possível classificar o grau de susceptibilidade brônquica (Tabela 21) (Matos *et al.*, 2010).



Tabela 21- Classificação do grau de susceptibilidade brônquica (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

PD₂₀VEF₁	Interpretação
> 7,8 µmol	Susceptibilidade brônquica normal – exame negativo
1,5 – 7,8 µmol	Hipersusceptibilidade brônquica ligeira
0,5 – 1,5 µmol	Hipersusceptibilidade brônquica moderada
< 0,5 µmol	Hipersusceptibilidade brônquica intensa

Se o VEF₁ não diminuir 20%, o PD₂₀VEF₁ deve ser reportada como “>7,8µmol”, não se devendo extrapolar para além da última concentração de metacolina administrada.

A provocação com metacolina apresenta especificidade moderada e baixo valor preditivo positivo, o que limita a sua capacidade de diagnóstico da Asma na população geral. Por outro lado, tem grande sensibilidade e valor preditivo negativo, tornando-a importante na exclusão do diagnóstico da Asma em indivíduos com sintomas característicos de Asma mas sem evidência de obstrução das vias aéreas por outros meios de diagnóstico. A elevada sensibilidade associada ao teste de metacolina indica que virtualmente todos os doentes que têm Asma vão ter uma resposta positiva a este estímulo. Mas um teste positivo não implica necessariamente um diagnóstico de Asma. Baseado no elevado valor preditivo negativo é um teste com mais valor para excluir o diagnóstico de Asma. Com um teste negativo é quase seguro afirmar-se que o doente não tem Asma (Mathur *et al.*, 2006).

Uma diminuição no VEMS de 20% com teste de metacolina entre 2 e 8mg/dl é considerada uma Asma intermédia, no entanto outras condições como: rinite alérgica,



fibrose quística, DPOC, infeccções víricas das vias respiratórias superiores, tabaco, falência cardíaca congestiva, que representam falsos positivos podem resultar numa Hiperreactividade intermédia também (Mathur *et al.*, 2006).

É obrigatório um teste inicial de Espirometria para avaliar o valor basal do VEF₁ e dar segurança para continuar o exame (Kaplan *et al.*, 2009).

Referencia-se também o exercício como desencadeante inespecífico de HRB, usualmente referida como AIE - Asma Induzida pelo Exercício (com uma prevalência de: na população em geral – 7 a 20%; Asmáticos – 50 a 90%; Atletas – 11 a 50%).

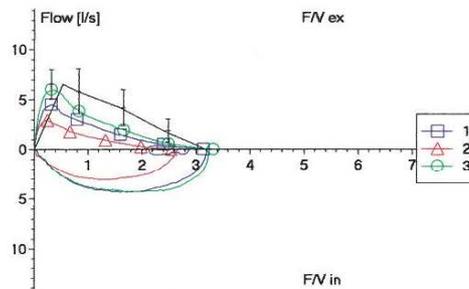
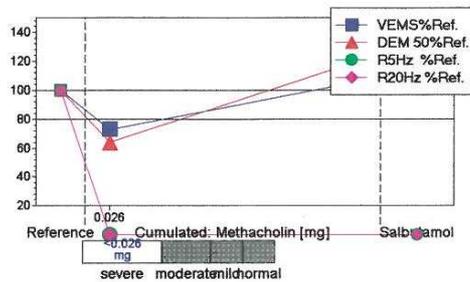
No laboratório, o exercício pode ser levado a cabo em cicloergómetro, ou tapete rolante e em testes de campo, segundo vários protocolos (figura 1 (Matos *et al.*, 2010).



HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas
Unidade de Fisiopatologia Respiratória

PROVA DE PROVOCAÇÃO COM METACOLINA

Nome: Identificação:
 Apellido: N° do Exame:
 Idade: 34 Anos Médico:
 Altura: 157,0 cm " " :
 Peso: 59,0 kg Proveniência: Cons. Externa
 Sexo: feminino " " : Pneumologia
 Diagnóstico: Asma Não Controlada Técnico:
 Sintomatologia:



	Base	0.0256	Pós BD	D%BD/.0256
CVF [l]	3.13	2.54	3.31	30.5
VEMS [l]	2.10	1.54	2.39	55.5
Tiff [%]	67.12	60.58	72.18	19.1
DEMA [l/s]	4.49	2.90	5.96	105.4
DEM 50 [l/s]	1.44	0.92	1.93	108.3
DEMM 75/25 [l/s]	1.19	0.72	1.46	103.0
DIMA [l/s]	4.30	3.05	4.29	40.6
VIMS [l]	3.20	2.52	3.18	26.0
DIM 50 [l/s]	4.30	3.04	4.14	35.9

Date 29-03- 29-03-2 29-03-2006

Limiar: FEV1- 1.68 L

Figura 17- Teste de Provocação Brônquica com metacolina, francamente positiva.

A Asma induzida pelo exercício pode se verificar medindo o VEF₁ ou o PEF em repouso e novamente, após o exercício. A Broncoconstrição provocada pelo exercício é confirmado por uma diminuição de 15% ou mais, do PEF ou VEF₁ (alguns autores

consideram 10%). Pode ainda ser classificada como ligeira (15% -25% de redução), moderada (diminuição de 25% -40%) ou grave (40% ou mais). As provas de exercício são realizadas com menos frequência do que as de metacolina, porque estas são mais fáceis de executar e muito mais sensíveis, embora também sejam menos específicas (Kaplan *et al.*, 2009).

Os indivíduos saudáveis aumentam o VEF₁ após exercício (figura 18).



Figura 18- Ilustração do teste do exercício.

As indicações do teste do exercício são as seguintes (Matos *et al.*, 2010):

- ✓ Diagnóstico de AIE em doentes asmáticos com história de dispneia durante ou após exercício
- ✓ Broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE)
- ✓ Avaliação da AIE em profissões *life-saving* que exijam esforço intenso
- ✓ Determinar a eficácia e posologia óptima de medicação para prevenir BIE
- ✓ Avaliar efeitos de terapêutica anti-inflamatória aguda e crónica

As contra-indicações absolutas aos testes de provocação com metacolina ou com o exercício são: limitação do fluxo aéreo grave (VEF₁ <70%); enfarte cardíaco ou



acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses; hipertensão arterial descontrolada, a Pressão Arterial Sistólica > 200 mm Hg ou Pressão Arterial Diastólica > 100 mm Hg; Aneurisma da aorta. Contra-indicações relativas: Moderada limitação do fluxo aéreo (VEF1 < 1,5 L); Incapacidade para atingir os resultados da Espirometria de qualidade aceitável; Gravidez; Amamentação; uso actual de medicamentos inibidores da colinesterase (para miastenia gravis) (Kaplan *et al.*, 2009).

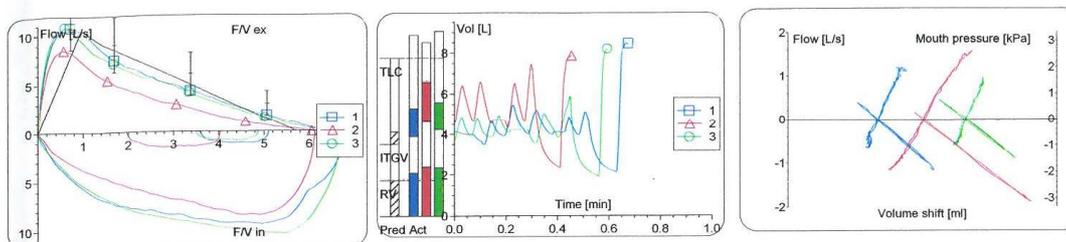
Deve-se efectuar a Espirometria sentado, antes do exercício, e seriadamente após exercício (2 ou 3 aceitáveis) - 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após cessação do exercício, verificando os resultados (figura 19).

Os testes que utilizam estímulos indirectos (como: hiperpnéia, aerossóis hipertónicos, mudanças de osmótica e adenosina monofosfato) podem ser superiores àqueles que utilizam estímulos directos, porque as respostas aos estímulos indirectos parecem estar relacionados com os mastócitos e eosinófilos das vias aéreas. Deste modo, o estímulo indirecto pode reflectir melhor o estado inflamatório das vias aéreas após o tratamento com corticosteróides inalados (Kaplan *et al.*, 2009).

Além disso, a gravidade da Hiperreactividade das vias aéreas em resposta a um estímulo indirecto não está intimamente ligado à função base do pulmão. Muitas pessoas com Asma que tem a Função Pulmonar normal são muito sensíveis a estímulos indirectos. Além disso, testes de provocação osmótica com manitol demonstraram maior especificidade e maior segurança para o diagnóstico de Asma do que o estudo tradicional da HRB como os testes de provocação com metacolina (Kaplan *et al.*, 2009).

HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA - EPE
Serviço de Pneumologia
Centro de Estudos da Função Respiratória

PROVA DE ESFORÇO - HIPERREACTIVIDADE BRONQUICA



		Base	5 min	BD	%BD/5min
CV MAX	[L]	6.75	6.11	6.70	109.6
CVF	[L]	6.51	6.05	6.44	106.6
VEMS	[L]	4.96	3.98	4.83	121.5
Tiffeneau	[%]	76.14	65.76	74.95	114.0
DEMA	[L/s]	10.78	8.48	10.84	127.8
DEM 25	[L/s]	7.38	5.34	7.07	132.4
DEM 50	[L/s]	4.20	2.83	4.06	143.3
DEM 75	[L/s]	1.67	1.01	1.47	145.7
DEMM 75/25	[L/s]	3.76	2.40	3.51	146.3
CPT	[L]	8.85	8.51	9.05	106.4
VGIT	[L]	3.90	4.64	4.25	91.5
VR	[L]	2.10	2.39	2.35	98.2
R tot	[kPa*s/L]	0.32	0.35	0.26	74.9
G tot	[L/ (kPa*s)]	3.09	2.85	3.81	133.6
SR tot	[kPa*s]	1.49	1.97	1.29	65.6
SG tot	[1/ (kPa*s)]	0.67	0.51	0.77	152.4

Limiar FEV 1 - 4.46

Oximetria	Repouso	Esforço	Recobro
SaO2	97%	96%	97%
Pulso	60	173	116

Figura 19- Prova de Hiperreactividade ao esforço positiva. Broncoconstrição revertida após Broncodilatação.

Uma diminuição de 10% do VEF₁ é considerada uma resposta anormal após hiperventilação com ar seco, como é uma diminuição de 15% após a provocação com aerossóis hipertônicos. Para a provocação com monofosfato de adenosina, uma diminuição de 20% ou mais no VEF₁ numa concentração inferior a 400 mg / mL é considerado anormal. Além disso, uma resposta positiva à Provocação Brônquica por



hiperventilação voluntária é considerada uma confirmação aceitável da Asma induzida pelo exercício.

As provas de Provocação específicas têm com indicações e contra-indicações que se referenciam na tabela 22.

Tabela 22- Indicações e contra-indicações das Provas de Provocação Específicas (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Indicações	Contra-indicações
Estabelecimento do diagnóstico de AO quando existem dúvidas	Infecção respiratória recente
Investigação de agentes ainda não relacionados com AO	Doença cardíaca grave (isquémica)
Determinação do agente etiológico específico em ambientes ocupacionais complexos	VEF ₁ basal <2l ou 60-70% do valor preditivo
Confirmação do diagnóstico para fins médico-legais (controverso)	

Os testes específicos são muito importantes no diagnóstico da Asma Ocupacional- doença caracterizada por limitação variável do fluxo aéreo e/ou HRB devida a causas e condições atribuíveis a um ambiente ocupacional específico e não a estímulos encontrados fora do local de trabalho (figura 20).

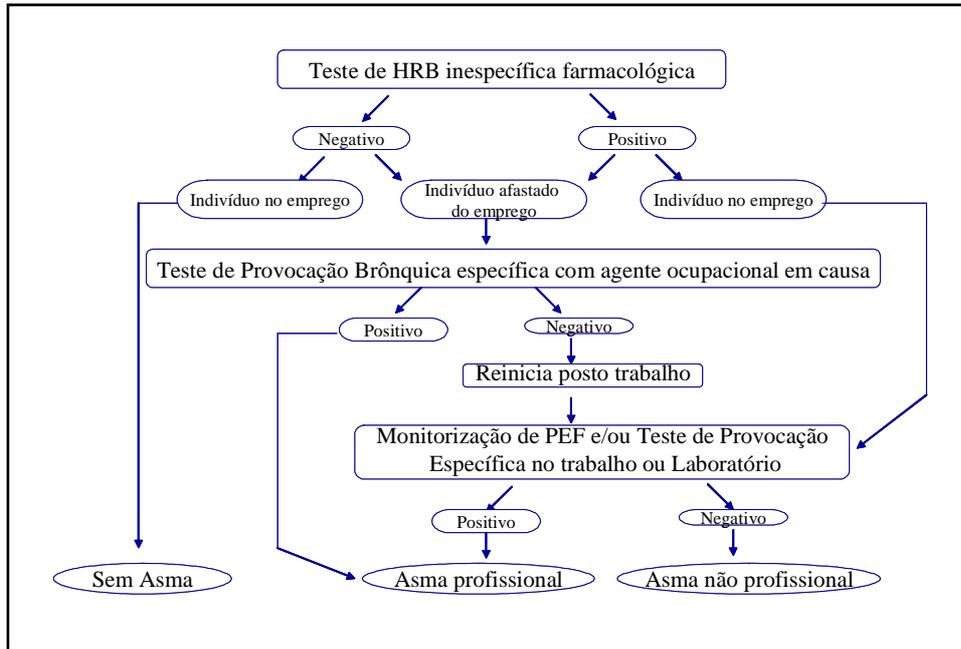


Figura 20- Asma Profissional - Protocolo de Provocação Brônquica (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

São vários os padrões típicos de reacção brônquica (tabela 23).



Tabela 23- Padrões típicos de reacção brônquica (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

Tipo de reacção	Imediata isolada	Tardia isolada	Bifásica
Tempo de início após provocação inalatória	Poucos minutos	4-6 horas	Reacção imediata seguida de tardia
Máxima intensidade	30 minutos	8-10 horas	
Terminus	60-90 minutos	24-48 horas	
Principais mecanismos imunológicos	IgE dependente	IgE independente	IgE dependente

As respostas específicas a alergénios inalados, agentes ocupacionais, drogas ou alimentos, só estão presentes em doentes sensibilizados e associam-se muitas vezes a reacções tardias pelo que só devem ser testados em Laboratório Especializado. O estudo da Asma por sulfitos [com metabissulfito de sódio (Cápsulas ou solução)] e da Alergia Alimentar, obedece a protocolos bem definidos, e é realizado em ambiente hospitalar com internamento. Os testes de Provocação específicos com alimentos são *gold-standard* no diagnóstico da alergia alimentar. Os agentes sulfíticos são muito utilizados como conservantes nos alimentos, bebidas e fármacos.

Há ainda os testes de Provocação Brônquica específica a AINEs (tabela 24).



Tabela 24- Testes de Provocação Brônquica Específica a AINEs (adaptado de Matos *et al.*, 2010).

AAS	OUTROS AINEs
1º dia - placebo	1º dia - placebo
2º dia - AAS: 50; 100, 200 mgs	2º e 3º dias - diclofenac - 25; 50; 100 mgs
3º dia - AAS: 400; 600 mgs	paracetamol - 100; 200; 400; 600 mgs
	meloxicam - 3,75 e 7,5 mgs
	rofecoxibe – 12,5 e 25 mgs
	nimesulide - 25; 50; 100 mgs
	celecoxibe – 100 e 200 mgs

Óxido nítrico

A inflamação das vias aéreas na Asma pode ser avaliada de forma invasiva pelo lavado broncoalveolar e pela biópsia brônquica durante a broncoscopia com fibra óptica. Alternativamente, a análise de eosinófilos na expectoração é uma abordagem não-invasiva para a avaliação da inflamação das vias aéreas. No entanto, devido aos requisitos rigorosos para a recolha e processamento, a análise só está disponível apenas em poucos centros especializados (Pendharkar *et al.*, 2008).

Desde o início de 1990, a medição dos níveis de óxido nítrico (NO) no gás exalado tem sido estudada como uma ferramenta de avaliação não invasiva em várias doenças pulmonares, principalmente a Asma.



Muitos estudos sobre o NO exalado (eNO) na Asma têm-se centrado nas crianças, nas quais o controle da Asma pelos sintomas e pela Espirometria é difícil. (Pendharkar *et al.*, 2008).

O NO é uma molécula endógena amplamente distribuída, reguladora no organismo, sintetizado a partir de um aminoácido essencial, a L-arginina, sob a acção de enzimas catalíticas – NO sintetases (NOs) –, levando à formação de NO e L-citrolina. Este tem um papel importante em muitas funções fisiológicas. Desde então, o óxido nítrico tem sido imputado como marcador de inflamação das vias aéreas na Asma (Kaiser *et al.*, 2008).

O estudo da produção endógena de NO teve o seu início em 1980 com Furchgott e Zawadski, que detectaram uma poderosa substância vasodilatadora produzida pelo endotélio vascular, à qual denominaram factor de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). Esta foi 7 anos mais tarde identificada como NO, por Palmer e colaboradores. Um passo importante foi dado pela equipa de Gustafsson em 1991, com a detecção de NO no ar exalado através de um analisador de quemiluminescência, verificando-se que este é produzido pelo próprio tecido pulmonar. Pouco tempo depois, constatou-se a existência de níveis elevados desta molécula em doentes com Asma, patologia em que a inflamação das vias aéreas assume um papel central (Matos *et al.*, 2010).

Importante foi também a confirmação de que os níveis de NO no ar exalado tinham origem nas vias aéreas inferiores, visto serem comparáveis aos obtidos directamente por broncofibroscopia (Pendharkar *et al.*, 2008).

A determinação da fracção exalada de NO (FeNO) tem demonstrado ser vantajosa, já que se trata de uma técnica validada, simples, não invasiva, muito bem tolerada, reprodutível, com resultados imediatos e exacta, podendo ser efectuada



repetidamente e aplicada em crianças e em pacientes com obstrução severa, que não tolerem técnicas invasivas.

Deve ser realizada a determinação da fracção exalada de NO (FeNO) com indicações e limitações (tabela 25).

Tabela 25- Indicações e limitações da fracção exalada de NO (FeNO) (Matos *et al.*, 2010).

Indicações	Contra-indicações
Quantificação não invasiva da inflamação brônquica em patologias respiratórias, nomeadamente na Asma;	Incapacidade de realização da manobra expiratória cumprindo critérios de qualidade, por falta de compreensão e/ou colaboração;
Avaliação da eficácia terapêutica (corticoterapia e anti-inflamatória);	Traqueostomia.
Predição de exacerbações.	

O nível da FeNO correlaciona-se significativamente com o grau de HRB, com a reversibilidade aos broncodilatadores, e com a atopia. O nível da FeNO diminui após a administração de corticóides inalados ou sistémicos. A Asma é uma doença inflamatória, caracterizada por infiltração de células inflamatórias, principalmente eosinófilos, resultando em edema na mucosa das vias aéreas e lesão epitelial. Vários estudos avaliaram a relação entre o eNO na Asma e a inflamação das vias aéreas (Kaiser *et al.*, 2008; Pendharkar *et al.*, 2008).

O aumento da FeNO relaciona-se com o aumento dos eosinófilos na expectoração ou no sangue periférico. O FeNO diminui rapidamente após o início da



terapia anti-inflamatória, com melhora da inflamação das vias aéreas (Pendharkar *et al.*, 2008).

Não é exclusivo para Asma e pode ser elevada em pacientes com atopia, rinite alérgica, e bronquite eosinofílica sem Asma. O FeNO é uma excelente medida não-invasiva de inflamação eosinofílica das vias aéreas (tabela 26) (Kaiser *et al.*, 2008).

Embora estejam presentes nas vias aéreas superiores níveis extremamente altos de NO, incluindo as vias nasais e seios peri-nasais, o aumento do NO expirado na Asma não é simplesmente um artefacto de contaminação das vias aéreas superiores por amostras de ar expirado. De facto, um aumento da presença de NO nas vias aéreas inferiores de indivíduos asmáticos, em comparação com indivíduos-controle foi directamente demonstrado, pela amostragem de gás das vias aéreas inferiores obtida por broncoscopia invasiva (MacFadden, 2000; Pendharkar *et al.*, 2008).

A base biológica para aumentar o NO expirado na Asma é mais provavelmente devido ao aumento da expressão e actividade das citocinas indutoras do NO sintetase (iNOS) nas vias aéreas dos asmáticos.

Com base na consistência da associação entre a Asma e o aumento do nível eNO, o diagnóstico de Asma pode ser facilitado nos pacientes que têm uma apresentação clínica sugestiva e um aumento do nível de eNO (Rodway, 2009).

**Tabela 26-** Factores que afectam a FeNO (adaptado de Kharitonov *et al.*, 1997).

<u><i>FeNO aumentada</i></u>	<u><i>FeNO diminuída</i></u>
<i>Factores Técnicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Débito expiratório baixo ✓ Apneia 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Débito expiratório elevado
<i>Modulador de NO</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ L-arginina ingerida por sujeitos normais 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inibidores NOS inalados ou <i>i.v.</i> ✓ Corticóides inalados ou orais
<i>Factores Fisiológicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Variação do ciclo menstrual ✓ Apneia ✓ Exercício físico 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Variação do ciclo menstrual ✓ Tabaco ✓ Ingestão elevada de álcool
<i>Patologias</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Asma ✓ Provocação com alérgenos ✓ Atopia ✓ Rinite alérgica ✓ Infecção do tracto respiratório superior ✓ Infecção viral do tracto respiratório inferior ✓ Alveolites fibrosantes ✓ Tuberculose pulmonar activa ✓ Sarcoidose pulmonar ✓ Rejeição de transplante pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Esclerose sistémica com hipertensão pulmonar ✓ Fibrose quística ✓ Disquinésia ciliar primária ✓ Infecção por HIV ✓ ARDS
<hr/>	
<u><i>FeNO normal ou aumentada</i></u>	<u><i>FeNO normal ou diminuída</i></u>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bronquiectasias ✓ Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Doença pulmonar obstrutiva crónica estável

As indicações seriadas de níveis eNO estão a ser cada vez mais utilizadas na avaliação clínica de rotina, com base na facilidade de recolha de amostras do gás expirado e da facilidade de analisar os dados sensíveis ao NO.

A medição dos níveis eNO pode ser tão confiável como as provas de provocação para o diagnóstico de Asma (Pendharkar *et al.*, 2008).



O uso do FeNO no diagnóstico de Asma foi validado, porque os altos níveis de eNO, e especificamente a capacidade de resposta aos corticoesteróides, são altamente preditivos (superior a 90%) de um diagnóstico de Asma (Pendharkar *et al.*, 2008).

No entanto, há uma fraca consistência dos estudos sobre os limites dos valores, uma vez que, o limite superior da normalidade varia entre 25ppb a 35ppb, e valores elevados variam de 30ppb a 50ppb. Assim como não há consenso se indivíduos com valores elevados de eNO, mas assintomáticos devem ser tratados. Em contraste, níveis baixos de eNO em doentes sintomáticos (abaixo de 25ppb a 30ppb) sem corticoterapia, pode-se excluir a inflamação eosinofílica e a necessidade de corticoterapia. Nessa situação, um diagnóstico alternativo deve ser considerado, incluindo doenças das vias aéreas associadas com inflamação neutrofílica, como a bronquite neutrofílica.

Na zona entre os 25 ppb a 50 ppb, a abordagem diagnóstica aproximada é considerar o eNO e a clinica habitual de Asma (Pendharkar *et al.*, 2008).

Nos adultos diagnosticados com Asma, o acompanhamento regular do eNO é muito importante na avaliação da inflamação das vias aéreas e no controlo da Asma. Esta abordagem pode permitir um ajuste da terapêutica, mais adequado e oportuno. Especificamente, baixos níveis de eNO, num paciente tratado com corticóides inalados provam a boa adesão ao tratamento e bom controlo da inflamação das vias aéreas da Asma. Assim, os baixos níveis eNO podem permitir a diminuição gradual dos anti-inflamatórios e da corticoterapia, sem risco de exacerbação. Os limiares para a redução ou a intensificação da terapêutica não estão bem estabelecidos, mas são semelhantes aos limiares de diagnóstico acima descritos. Além disso, ao invés dos níveis absolutos serem uniformemente aplicados a todos os adultos com Asma, níveis individuais de eNO para ajuste da terapêutica podem ter de ser definidos para cada paciente (Pendharkar *et al.*, 2008).



O valor de FeNO corresponde à média de 3 medições com variabilidade $\leq 10\%$ ou à média de 2 medições com variabilidade $\leq 5\%$.

O resultado do exame é expresso no valor de FeNO em partes por bilião (ppb) com indicação do débito expiratório em litros/segundo - FeNO_{0,05}.

Segundo a última revisão da Aerocrine é possível classificar a inflamação brônquica de acordo com as seguintes concentrações de FeNO_{0,05} (tabela 27):

Tabela 27- Concentrações de FeNO_{0,05} para a classificação da inflamação brônquica. (adaptado de Taylor *et al.*, 2006).

Idade pediátrica (≤ 12 anos)	Idade adulta	
Baixo <5 ppb	Baixo <5 ppb	Inflamação eosinofílica improvável
Normal 5-20 ppb	Normal 5-25 ppb	Inflamação eosinofílica improvável
Aumentado 20-35 ppb	Aumentado 25-50 ppb	Inflamação eosinofílica presente – moderada
Alto > 35 ppb	Alto > 50 ppb	Inflamação eosinofílica significativa

No geral, um FeNO de 35 ppb num doente não sujeito a terapia com corticóides e que se apresenta com sintomas respiratórios é compatível com um diagnóstico de Asma.

Um valor de FeNO superior a 38 ppb em doentes com tosse crônica é preditivo de uma resposta a terapia com corticóides. Se um asmático que está a fazer terapia com corticóides continua a ter sintomas persistentes, um FeNO superior a 35ppb é sugestivo de atopia, inflamação persistente, ou não-adesão à terapia. Um FeNO inferior 35ppb em tal ajuste deve alertar o clínico para as co-morbilidades. Não deve ser interpretado como excluindo definitivamente inflamação eosinofílica persistente como a causa dos sintomas (Kaiser *et al.*, 2008).

As limitações significativas dos estudos sobre o uso de eNO no diagnóstico e tratamento da Asma, em adultos, incluem um pequeno número de indivíduos, períodos



curtos de *follow-up*, e reconhecimento limitado da heterogeneidade da Asma em adultos.

Assim, a utilização de níveis de eNO como único exame na avaliação de rotina ou de acompanhamento de Asma, em adultos, não é, actualmente, recomendada (figura 21). A maior aceitação e o uso clínico das medições de eNO, em adultos, com Asma aguardam estudos de maior escala para estabelecer importantes correlações entre os níveis de eNO e resultados importantes a longo prazo, como a terapia ideal da Asma, incluindo a diminuição das doses de corticosteróides inalados e a utilização mais adequada da combinação da terapia, bem como, reduzir as exacerbações e a mortalidade (Pendharkar *et al.*, 2008).

<p>F_{ENO} fractional exhaled Nitric Oxide</p>		<p>Hospitais da Universidade de Coimbra Serviço de Pneumologia</p>
---	---	--

PATIENT:

Last Name:

First Name:

Date of Birth:

Age (y.m.w): 30.92

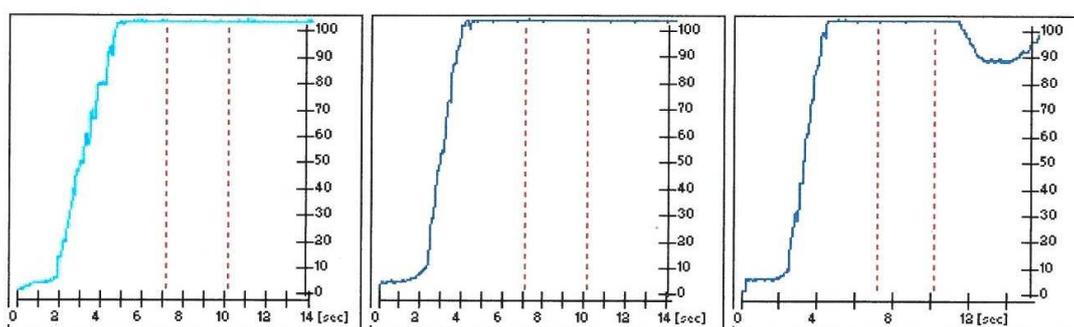
Identification:

Sex: Male

Weight (kg): 69.0

Diagnosis:

Technician:



Test 1: F_{ENO} (ppb)

Test 2: F_{ENO} (ppb)

Test 3: F_{ENO} (ppb)

Test No.	Typ	File name	Date	F _{ENO} ppb	V'NO nl/min	F _{INO} ppb	exp. Flow ml/sec
1	SB		17-Fev-2010	102.38	311.94	0.00	50.78
2	SB		17-Fev-2010	102.38	303.13	0.00	49.35
3	SB		17-Fev-2010	102.38	314.41	0.00	51.18
Mean values				102.380	309.827	0.000	50.437
CV %				0.00	1.91	0.00	1.91

Figura 21- Valores de NO muito elevados, traduzindo inflamação brônquica significativa. Exemplo de um estudo de NO do mesmo doente da figura 15.

Capítulo V

Conclusão



A não existência de um exame complementar de diagnóstico definitivo para a Asma conduziu a que esta patologia fosse caracterizada com base na abordagem de diversos sintomas, dos antecedentes pessoais e familiares, do exame físico, do uso de fármacos e através do estudo da Função Respiratória.

Ora, todas estas vertentes de diagnóstico parecem permitir uma confirmação real da patologia, pelo que, tornam possível a adopção de medidas preventivas e a optimização do tratamento da Asma.

Após a revisão bibliográfica, que incidiu nas bases fisiopatológicas e no estudo da Função Respiratória na Asma, de que foi objecto este trabalho, parece pertinente afirmar que os vários testes utilizados para o estudo da Função Respiratória são de importância relevante no diagnóstico definitivo, bem como, no sentido de monitorizar, avaliar a gravidade e orientar a terapêutica desta patologia.

O presente trabalho de revisão procurou reunir a informação credível, relevante e disponível, a fim de conseguir uma actualização de parâmetros funcionais para a avaliação da Asma.

Concluindo, de entre o descrito ao longo do trabalho, destacam-se alguns aspectos: a ausência de confirmação objectiva da HRB por testes de provocação positivos não exclui totalmente o diagnóstico de Asma; as respostas específicas a alérgenos inalados, agentes ocupacionais, drogas ou alimentos só estão presentes em doentes sensibilizados e associam-se, muitas vezes, a reacções tardias, pelo que, só devem ser testados em Laboratórios Especializados e a tendência cada vez maior da utilização do NO, que é uma mais valia no estudo da inflamação brônquica.

Espera-se, assim, que num futuro próximo, a evolução tecnológica condicione a possibilidade de utilização de um único teste ou equipamento capaz de avaliar a Asma



nas suas diferentes vertentes o que representaria uma maior rentabilização do tempo e uma redução dos custos que são, sempre, uma grande limitação.

Referências Bibliográficas



- Almeida J, Ferreira JM. Provas de Broncomotricidade. In: Couto A, Ferreira JM. Estudo Funcional Respiratório. LIDEL. 2004. p. 149-62
- Alves AL, Andrade CM, Andrade LM, Martins VN, Silva H. Efeitos de um programa de Fisioterapia nos parâmetros da Função Respiratória e no Impacto da Doença em Crianças Asmáticas. *EssFisiOnline*. 2008; 4 (4): 3-4
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA*.1994; 272:1497-1505.
- Barnes PJ. Asthma. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edição. McGraw-Hill Companies. 2008. P. 1596-1607
- Black JL. Asthma--more muscle cells or more muscular cells?. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9): 980-1.
- Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J*. 1994; 7: 1814-20
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 (5): 1720-45.
- Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001; 344(5): 350-62.
- Cardoso J. Estudo da Função Pulmonar na Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. In: Couto A, Ferreira JM. *Estudo Funcional Respiratório*. LIDEL. 2004. p. 163- 178.



- Carvalho, A. História Natural. In: Freitas MG. Asma Brônquica na Prática Clínica. LIDEL. 2003. p. 37-43
- Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest*. 2000;117(2, suppl): 15S-19S.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
- Conner B, Meng A. Pulmonary function testing in asthma: nursing applications. *Nurs Clin Am*. 2003; 38: 571-83
- Couto A, Ferreira JM, Cardoso AP. Mecânica Ventilatória. In: Couto A, Ferreira JM. Estudo Funcional Respiratório. LIDEL. 2004. p. 61- 96.
- Couto A, Ferreira JM, Cardoso AP. Gasometria Arterial. In: Couto A, Ferreira JM. Estudo Funcional Respiratório. LIDEL. 2004. p. 111- 16
- Couto A, Ferreira JM, Cardoso AP. Capacidade de Difusão Pulmonar. In: Couto A, Ferreira JM. Estudo Funcional Respiratório. LIDEL. 2004. p. 117- 20.
- Covar RA. Bronchoprovocation Testing in Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2007; 27: 633-49.
- Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med*. 1994;331: 25-30.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for Methacoline and Exercise Challenge Testing- 1999. *Am J Resp Crit Care Med*, vol 161: 309-329, 2000
- Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax*. 1992; 47: 162-66



- Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics*. 2000;105(2): 354-8
- Evans SE, Scanlon PD. Current Practice in Pulmonary Function Testing. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 758-63.
- Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000; 117:1146-1161
- Fitzgerald M, Barnes PJ, Bateman ED, Becker A, Drazen JM, Gibson P, et al. Global Initiative For Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2008.
- Fuhlbrigge AL. Asthma severity and asthma control: symptoms, pulmonary function and inflammatory markers. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2004; 10: 1-6.
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159: 179-187.
- Hill VL, Wood PR. Asthma Epidemiology, Pathophysiology and Initial Evaluation. *Pediatrics in Review*. 2009; 30: 331-36.
- Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Turner PH, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clinical Science*. 2010; 118: 439-50.
- Irvin CG. Guide to the Evaluation of pulmonary function. Decker BD. Physiologic basis of respiratory disease. 2005; 56: 650-657
- James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(1): 1-6
- Kaiser G, Monttram L, Monttram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest*. 2008; 133: 1232- 42



Kaplan AG, Meyer SB, Alan DB, Harold K, Andrew M. Diagnosis of asthma in adults. *CMAJ*. 2009; 181 (10): E210-20

Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J*. 2007; 10: 1683- 93.

Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2 Pt 1): 490-6.

MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardization of Lung Function Testing-Standardization of the single- breath determination of CO uptake in the lung. *Eur Resp J*. 2005; 26: 720- 735.

Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1683-89.

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The Global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59: 469-78.

Mathur SK, Busse WW. Asthma: Diagnosis and Management. *Med Clin N Am*. 2006; 39-60.

Marianela Vaz. Compreender a Asma. In: Luís AS. *Temas de medicina: asma brônquica*. Bialfar. 2000. p. 11-23.

Matos MJ, Sá RC, Catarino A. Estudo Funcional Respiratório. In: Luís AS, Mayor RS. *Atlas de Pneumologia- SPP*. Permanyer Portugal. 2010.

McFadden ER. Natural history of chronic asthma and long-term effects on pulmonary function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 105 (2).



- Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardization of Lung Function Testing- General considerations for lung function testing. *Eur Resp J* 2005; 26: 153- 161.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing- Standardization of spirometry. *Eur Resp J* 2005; 26: 319- 338.
- Nishiyama O, Kato K, Kume H, et al. Asthma health status: influence of disease severity categorized by peak expiratory flow. *J Asthma*. 2003; 40: 281-87.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardization of Lung Function Testing- Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J* 2005; 26: 948-68.
- Pendharkar S, Mehta S. The Clinical significance of exhaled nitric oxide in asthma. *Can Respir J*. 2008; 15 (2): 99-106.
- Plácido JL. A asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências de evolução. *Ver Port Clin Geral*. 2004; 20: 583-7.
- Pontes da Mata J, Couto A, Ferreira JM. Ergometria em Patologia Respiratória. In: Couto A, Ferreira JM. *Estudo Funcional Respiratório*. LIDEL. 2004. p. 121- 34.
- Reddel HK, Taylor RD, Bateman ED, Boulet L, Boushey HA, Busse WW et al. An Official American Thoracic Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Med*. 2009; 180: 59-99.
- Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chron Respir Dis*. 2009; 6 (1): 19-29.



Ruppel GL. Airway Resistance and Conductance. In: Manual of Pulmonary Function Testing. 7th edição. Mosby ed. St. Louis. 1998. p. 53-57.

Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? Clin Exp Allergy 1998;28(12): 1565-70.

Schreck DM. Asthma pathophysiology and evidence-based treatment of severe exacerbations. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63.

Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. Lancet. 2002; 360 (9342): 1313-22.

Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical interpretation and application. Thorax. 2006; 61: 817-27.

Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. Chest. 2003; 123 (3 Suppl): 417S-22S.

Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest. 2003; 123 (3 Suppl): 356S-62S.

Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardization of Lung Function Testing- Standardization of the measurements of the lung volumes. Eur Resp J. 2005; 26: 511-22.