

## *Small airway inflammation in asthmatics*

Álvaro A. Cruz<sup>1</sup>, Eduardo V. Ponte<sup>2</sup>

1 – Prof. Titular (aprovado) de Clínica Médica, Coorde-nador do Centro de Enfermidades Respiratórias Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia; 2 – Pre-ceptor Voluntário do Centro de Enfermidades Respiratórias Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

### **Resumo**

**Objetivo:** Rever de forma sistemática as evidências de envolvimento das pequenas vias aéreas na fisiopatologia da asma, a importância deste novo conhecimento na avaliação do paciente e as implicações terapêuticas.

**Método:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura publicada na Medline e Lilacs a partir do ano de 1972. Foram selecionados artigos originais que abordassem o tema inflamação das pequenas vias aéreas na asma nos seguintes aspectos: anatomia patológica, imunopatologia, estudo de imagem, função pulmonar e tratamento da inflamação de pequenas vias aéreas.

**Resultado:** Foram selecionados 36 artigos originais abordando o tema. Podemos observar que o envolvimento inflamatório das unidades pulmonares distais, bronquíolos e alvéolos, na asma, vêm sendo demonstrado mais recentemente com técnicas variadas. Entre elas temos a medida direta da resistência de vias aéreas periféricas, o estudo anatomo-patológico das vias aéreas de menos de 2 milímetros de perímetro interno, a demonstração da expressão aumentada de citocinas e quimocinas nesta região do pulmão, o uso da tomografia computadorizada de alta resolução com cortes finos e de técnicas de medida de função pulmonar com inalação de gás de baixa densidade. Este novo conhecimento é importante na medida que explica a dissociação da intensidade de sintomas assim como do distúrbio das trocas gasosas de asmáticos, das alterações funcionais ventilatórias medidas pelo VEF1, que avalia as vias aéreas de maior calibre. Existem também implicações terapêuticas, como o crescente interesse pelo propelente de spray dosimetrado hidro-fluoroalcano, que gera partículas de menor diâmetro que se depositam nas vias aéreas mais distais. Ademais a inflamação das pequenas vias aéreas pode resultar em remodelamento e obstrução irreversível.

**Conclusão:** O processo inflamatório da asma envolve as vias aéreas de maior calibre, bronquíolos e alvéolos. A inflamação de pequenas vias aéreas pode trazer consequências clínicas importantes como o remodelamento e obstrução irreversível, sendo necessário a busca de estratégias para tratamento da inflamação nesta região do pulmão.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(1):25-32 Asma, bronquíolos, inflamação, obstrução das vias respiratórias.

### **Abstract**

**Objective:** To systematically review the evidences of the small airway involvement in the physiopathology of asthma, the importance of this knowledge in the patient evaluation and the therapeutic implications.

**Method:** We conducted a systematically search of the published literature in Medline and Lilacs, up to and including 1972. Original articles discussing about the small airway inflammation in the following aspects were chosen: anatomic-pathology, immunopathology, image studies, lung function and treatment of the small airway inflammation.

**Results:** Thirty six original articles were selected. The involvement of the distal pulmonary units, bronchioles and alveolus, has been demonstrated more recently with varied techniques. Among them we have the direct measure of the peripheral airway resistance, the anatomic-pathologic studies of the airways with the internal perimeter less than 2 millimeters, the demonstration of the enhanced expression of cytokines and chemokines in this lung regions, the use of the high resolution computer tomography and the techniques to measure lung function with inhalation of low density gas. This new knowledge is important because explain the dissociation of symptoms intensity and gas exchange disturbance, from the ventilatory function

*disturbance quantified with VEF<sub>1</sub>, that evaluate large airways. There is also therapeutic implications, as the growing interest in the metered dose propellant hydrofluoroalkane, which generate lower size particles, that precipitate in the distal airways. Furthermore, the small airway inflammation can cause remodelling and irreversible obstruction.*

**Conclusion:** *Large airway, bronchioles and alveoli are involved in the inflammatory process of asthma. The small airway inflammation have important clinical consequences as the remodelling and irreversible obstruction. New strategies to the treatment of the small airway inflammation is necessary.*

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(1):25-32 Asthma, small airways, inflammation.*

## Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica de vias aéreas, que induz à hipersecreção de muco, edema e espasmo da musculatura lisa, resultando em obstrução variável do fluxo aéreo. Os glicocorticosteróides (CS) são os fármacos mais potentes disponíveis para controlar o processo inflamatório da asma. Entretanto, considerando a recorrência característica desta doença, o uso sistêmico de CS, com os seus riscos conhecidos, deve ser limitado às exacerbações não controladas por outros recursos terapêuticos.

Na última década, os glicocorticóides inalatórios estabeleceram-se como a opção terapêutica mais eficaz para o controle de asmáticos com sintomas persistentes, prevenindo exacerbações, melhorando a função pulmonar e evitando mortes por asma<sup>1</sup>. Estas preparações são muito bem toleradas nas doses habituais. Todavia, alguns pacientes não respondem bem a esta forma de tratamento.

## Inflamação e obstrução das pequenas vias aéreas na asma

Quando realizamos espirometria e medimos o VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no primeiro segundo) estamos avaliando as vias aéreas de maior calibre: os brônquios. A gênese do chiado ou dos sibilos, característicos da asma, também

está relacionada a fenômenos envolvendo este segmento das vias aéreas. Inúmeros estudos com biópsias em brônquios proximais de asmáticos somaram evidências que definiram a inflamação como base fisiopatológica da asma. Sendo assim, a maior parte do nosso conhecimento sobre asma está restrito às alterações de vias aéreas de maior calibre. Também as unidades pulmonares distais, bronquíolos e alvéolos, vêm sendo estudadas mais recentemente e desempenham importante papel na asma, como veremos a seguir. A maioria dos estudos define pequenas vias aéreas como unidades de diâmetro interno menor que 2 mm, formando um grupo anatômico bem definido, o dos pequenos bronquíolos membranosos. O que levou a considerar o diâmetro interno da via aérea como critério para esta divisão foi o fato dele se manter constante, a despeito da constrição ou relaxamento das vias aéreas<sup>2,3</sup>.

Desde o século passado, Osler já afirmava que a asma é uma doença dos pequenos bronquíolos. Mais recentemente o envolvimento das pequenas vias aéreas na asma vem sendo estudada com técnicas bastante variadas. Wagner *et al*<sup>4</sup> estudaram a resistência de vias aéreas periféricas de asmáticos com técnica interessante. Um broncoscópio é encaixado em um brônquio subsegmentar e estabelecido um fluxo aéreo crescente com medidas de pressão. É possível então medir a resistência (pressão/fluxo). Foram estudados um grupo de asmáticos assintomáticos com função pulmonar normal e um grupo controle de não asmáticos. No grupo controle a pressão permaneceu a mesma a despeito do aumento do fluxo aéreo, enquanto no grupo de asmáticos a pressão aumentou com o aumento do fluxo, indicando acentuada elevação da resistência das vias aéreas periféricas. Estes mesmos pesquisadores avaliaram a responsividade das vias aéreas periféricas à histamina em um grupo de asmáticos assintomáticos e em indivíduos saudáveis<sup>5</sup>. Foi medida a resistência de vias aéreas periféricas usando técnica semelhante à descrita anteriormente, antes e após nebulização com histamina, feita através do broncoscópio, nas concentrações de 50 e 100mg/ml. Os resultados demonstraram que ambos os grupos responderam à histamina com aumento da resistência periférica, porém os asmáticos tiveram um aumento de 320%, enquanto o grupo controle apresentou um aumento de 200%, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Diversos estudos anatomopatológicos foram conduzidos no intuito de caracterizar o envolvimento de pequenas vias aéreas na asma. em 1991 Saetta *et al*<sup>6</sup> estudaram peças de pulmão de seis pacientes que morreram em ataque súbito fatal de asma e usaram como grupo controle seis pacientes que morreram de outras causas. O objetivo foi examinar e quantificar as alterações de pequenas vias aéreas e das artérias pulmonares adjacentes. Observou-se que a parede das pequenas vias aéreas dos pacientes asmáticos tinha espessura maior que a dos pacientes controle, principalmente às custas da camada muscular, havendo um intenso infiltrado inflamatório por eosinófilos. As artérias pulmonares adjacentes também apresentavam importante processo inflamatório em suas paredes. Em 1993 Kuwano *et al*<sup>7</sup> fizeram um estudo semelhante,

acrescentando um grupo de pa-cientes com asma não fatal. O objetivo deste es-tudo era avaliar, nos diferentes grupos, o compro-metimento da parede de pequenas vias aéreas. Os resultados demonstraram que os asmáticos, prin-cipalmente com asma fatal, apresentam maior es-pessamento de parede de pequenas vias aéreas tanto em sua porção mais externa como em sua porção mais interna. No mesmo ano, Carroll *et al*<sup>8</sup> obtiveram resultados semelhantes. Kraft *et al*<sup>9</sup> avaliaram o envolvimento de pequenas vias aé-reas em pacientes com asma noturna e com asma não noturna. As amostras de tecido pulmonar fo-ram obtidas através de biópsia transbrônquica realizadas às quatro horas da manhã e às quatro horas da tarde. Pode-se demonstrar que pacientes asmáticos vivos têm inflamação em grandes e pe-quenas vias aéreas, especificamente em tecido al-veolar, e que as alterações circadianas inflamató-rias ocorrem de forma mais proeminente em teci-do alveolar. Em 1997, Hamid *et al*<sup>10</sup> avaliaram histologicamente pequenas e grandes vias aéreas de tecido pulmonar obtido de asmáticos submeti-dos à resseção de lobo pulmonar por neoplasia e compararam com grupo controle de não asmáti-cos. Ele pode observar que o processo inflamató-rio foi mais intenso em asmáticos e, predominava em pequenas vias aéreas, com intenso infiltrado por eosinófilos e linfócitos. Carrol *et al*<sup>11</sup> entre-tanto, não conseguiram reproduzir estes achados, tendo encontrado infiltrado inflamatório mais in-tenso em grandes vias aéreas. Haley *et al*<sup>12</sup> anali-saram tecido pulmonar de asmáticos obtido atra-vés de necrópsia tendo um grupo controle de pa-cientes com fibrose cística. Foi observado infil-trado de eosinófilos e células CD-45+ nas peque-nas e grandes vias aéreas. Nas grandes vias aé-reas, este infiltrado se estende igualmente através da camada mais interna e mais externa da parede do brônquio, enquanto nas pequenas vias aéreas o processo inflamatório é mais proeminente na por-ção mais externa da parede do bronquíolo. De-monstrar estas alterações na geometria das vias aéreas periféricas é de fundamental importância para se aceitar a sua participação na broncocons-trição excessiva que ocorre na asma. Isto porque diversos modelos experimentais já demonstraram que a contração de musculatura lisa só é capaz de produzir aumento significativo da resistência ao fluxo aéreo se associada a espessamento de pare-de de vias aéreas e a infiltrado inflamatório do tecido adjacente<sup>13-15</sup>.

Apesar de estar bem definido que existe um processo inflamatório de pequenas vias aéreas em pacientes asmáticos, é importante investigar o mecanismo responsável pelo recrutamento destas células. Para isto é necessário avaliar a presença de quimiocinas e de citocinas com perfil TH2, moléculas responsáveis pela atração e ativação de células inflamatórias, nesta região do pulmão. Um grupo canadense<sup>16,17</sup>, analisando pulmões ressecados cirurgicamente de asmáticos e não as-máticos, encontrou um número aumentado de cé-lulas expressando RNAm das citocinas IL-4 e 5 e das quimiocinas MCP-4 e eotaxina em vias aéreas periféricas do pulmão de asmáticos, sugerindo que estas moléculas participam do processo infla-matório. A intensidade da expressão das quimio-cinas se correlacionou com a intensidade do infil-trado eosinofílico. Vliagoftis *et al*<sup>18</sup> demonstra-ram que células epiteliais de vias aéreas periféri-cas estimuladas liberam a citocina GM-CSF, que produz aumento da sobrevida e ativação de eosi-nófilos, e da eotaxina, quimiocina que poderia mediar o recrutamento destes eosinófilos.

Outra forma de se demonstrar o envolvimento de pequenas vias aéreas na asma é pelos exames de imagem. A tomografia computadorizada de al-ta resolução com cortes finos (HRCT) não visua-liza diretamente as pequenas vias aéreas, porém estas podem ser avaliadas indiretamente<sup>19,20</sup>. Obs-trução de pequenas vias aéreas resulta em alçapo-namento de ar e hiperinsuflação regional. Algu-mas técnicas de avaliação com HRCT podem ser mais sensíveis para detecção de disfunção de pe-quenas vias aéreas e hiperreatividade brônquica do que a espirometria convencional<sup>20</sup>. Carr *et al*<sup>21</sup> avaliaram o envolvimento de pequenas vias aé-reas em pacientes com asma grave realizando HRCT durante inspiração profunda (capacidade pulmonar total) e durante expiração máxima (vo-lume residual), em busca de evidência de alçapo-namento de ar. Apesar de não haver grupo contro-le, estudos anteriores já haviam definido os pa-drões de indivíduos não asmáticos. O que se ob-servou foi que 20 dos 24 pacientes estudados ti-nham evidência de envolvimento de pequenas vias aéreas, e a intensidade das alterações se rela-cionavam com o VEF<sub>1</sub>. Resultados semelhantes já haviam sido obtidos por Newman em 1994<sup>22</sup>.

Nos indivíduos normais o ponto de maior resis-tência ao fluxo aéreo está nas grandes vias aéreas devido ao fluxo de ar turbulento e à aceleração convectiva, que são dependentes da densidade do gás inalado em uma relação direta. Quando o ponto de resistência máxima está nas pequenas vias aéreas, onde o fluxo aéreo é laminar, a densi-dade do gás não é importante na determinação da resistência. Baseado neste conceito, Despas *et al*<sup>23</sup> estudaram um grupo de pacientes asmáticos, um grupo de indivíduos com obstrução irreversí-vel ao fluxo aéreo e um grupo de sadios. Estes indivíduos fizeram uma avaliação de função pul-monar enquanto respiravam ar ambiente e repeti-ram o exame respirando mistura de hélio/oxigê-nio (He/O<sub>2</sub>) que tem baixa densidade. Observou- -se que os indivíduos normais e metade dos paci-entes asmáticos apresentaram diminuição da re-sistência ao fluxo aéreo quando respiravam mis-tura de baixa densidade, sugerindo que o ponto de maior resistência ao fluxo aéreo está em grandes vias aéreas. A outra metade dos pacientes asmáti-cos e os pacientes com obstrução irreversível não apresentaram redução da resistência ao respirar mistura de baixa densidade, sugerindo que estes pacientes têm doença de pequenas vias aéreas. Benatar *et al*<sup>24</sup> obtiveram resultados semelhantes e observaram que os asmáticos com obstrução mais leve apresentam redução da resistência de vias aéreas ao respirar mistura He/O<sub>2</sub> (envolvi-mento de grandes vias aéreas), enquanto os as-máticos com obstrução mais grave podem ter re-dução ou

não da resistência ao respirar a mistura. Observou-se também que os pacientes asmáticos, com evidência de obstrução em grandes vias aéreas, em geral, têm melhora da função pulmonar no seguimento, enquanto os asmáticos com envolvimento de pequenas vias aéreas, não tiveram melhora da função pulmonar.

### **Importância das alterações distais das vias aéreas na asma**

Inúmeros estudos descrevem dissociação entre sintomas de asma e alterações funcionais ventilatórias medidas pelo VEF<sub>1</sub>. Isto é, há pacientes asmáticos assintomáticos que têm alterações funcionais e, ao contrário, há pacientes sintomáticos que têm função pulmonar normal<sup>25,26</sup>. Fenômeno semelhante tem sido encontrado em relação à ausculta torácica, ou seja, uma dissociação entre a ausculta e a gravidade da limitação ao fluxo aéreo, medida pelo VEF<sub>1</sub>, que avalia as vias aéreas de maior calibre<sup>27,28</sup>. Como o VEF<sub>1</sub> reflete a obstrução de grandes vias aéreas, diante do exposto acima, pode-se supor que muitas das manifestações clínicas da asma são secundárias à doença de pequenas vias aéreas.

Um outro aspecto interessante é a dissociação entre exames que refletem a obstrução de vias aéreas maiores (VEF<sub>1</sub> e PFE) e testes que refletem anormalidades nas trocas gasosas. Roca *et al*<sup>29</sup>, acompanhando pacientes hospitalizados por crise de asma, demonstraram que ao longo do tratamento existe recuperação do VEF<sub>1</sub> e melhora da relação ventilação/perfusão (Va/Q), parâmetros que estavam comprometidos na admissão em todos os asmáticos. Entretanto, não se observou correlação entre estas duas variáveis ao longo do acompanhamento. Baseado nestes achados, o autor sugere que o distúrbio Va/Q reflete eventos que ocorrem na zona silenciosa do pulmão – as pequenas vias aéreas – enquanto o VEF<sub>1</sub> reflete eventos que ocorrem nas vias aéreas maiores. Este mesmo grupo reproduziu estas observações em outro estudo<sup>30</sup>. Pacientes com asma leve fizeram uma avaliação da relação Va/Q antes e após teste de broncoprovocação com metacolina. Após o teste observou-se um comprometimento importante na relação Va/Q. A recuperação das medidas de fluxo aéreo (VEF<sub>1</sub> e FEF 25-75) após a broncoprovocação foi mais do que a melhora nas trocas gasosas, demonstrando uma dissociação entre estas duas variáveis. Outro estudo, publicado em 1993<sup>31</sup>, acompanhou pacientes admitidos com crise de broncoespasmo em unidades de emergência. Havia um grupo de pacientes que foi hospitalizado e um grupo que teve alta, portanto, tratavam-se de pacientes menos graves. Observou-se que as medidas de fluxo aéreo tiveram evolução semelhante nos dois grupos nas quatro semanas de acompanhamento, porém o distúrbio Va/Q teve melhora mais lenta no grupo de pacientes hospitalizados.

Estes dados nos fazem supor que as alterações de vias aéreas periféricas nem sempre são proporcionais ao comprometimento brônquico, e por isso existe esta dissociação entre sintomas e parâmetros funcionais avaliados na rotina de acompanhamento clínico. Por outro lado, as alterações inflamatórias presentes em vias aéreas periféricas podem estar relacionadas, ao menos em parte, à perda progressiva e irreversível de função pulmonar encontrada em alguns asmáticos.

### **Implicações terapêuticas**

Os glicocorticóides inalatórios (Csi) são administrados tradicionalmente por meio de dosificadores de aerossol utilizando clorofluorcarbono (CFC) como propelente, inaladores de pó ou nebulizadores. A deposição de partículas inaladas nas vias aéreas depende do seu diâmetro. As partículas maiores se depositam nas vias aéreas superiores e nas vias aéreas proximais. Aquelas de diâmetro próximo de 5 micrômetros alcançam melhor os brônquios, enquanto partículas menores atingem os bronquíolos e alvéolos. O tamanho das partículas geradas pelos métodos utilizados na rotina é adequado para que a sua deposição brônquica seja otimizada, atingindo, por conseguinte, o alvo desejado a partir do entendimento habitual da inflamação da asma. Entretanto, as vias aéreas periféricas não são devidamente alcançadas por estas partículas. Isto pode explicar porque alguns pacientes com asma persistente não respondem bem aos Csi como a maioria dos demais.

Tem sido amplamente demonstrada a eficácia dos Csi na asma de gravidade variada e o ganho adicional do uso do beta 2 agonista de longa ação em pacientes com asma moderada a grave. Todavia, surpreende verificar que um número significativo dos pacientes com asma leve persistente continuam a apresentar exacerbações e dias de asma mal controlada apesar do uso de Csi e beta 2 agonista de longa duração ao longo de um ano, e que nestes pacientes com asma leve, ao contrário do demonstrado na asma moderada e grave, o uso concomitante de beta 2 agonista de longa duração não adiciona benefício significativo<sup>32</sup>. Esta observação pode indicar que o problema destes pacientes não está localizado nos brônquios, podendo situar-se em bronquíolos, onde o Csi não está depositado nem há resposta a broncodilatador.

Existem três alternativas terapêuticas para testar a hipótese de que o envolvimento das vias aéreas distais é relevante nas manifestações clínicas da doença.

- 1- Uso de corticóide oral para alcançar as vias aéreas periféricas por via sanguínea;
- 2- Uso de Csi em partículas menores para obter maior deposição nas vias aéreas distais;

3- Uso de antiinflamatórios alternativos por via oral, tais como os antagonistas de receptores de leucotrienos.

A primeira e mais significativa, seria o uso de CS oral por período prolongado nos pacientes com asma leve persistente, a despeito do uso do Csi, mas esta alternativa é limitada por relação risco/benefício possivelmente desfavorável.

A segunda seria o uso de dosificador de aeros-sol utilizando propelente de partículas menores que o CFC, para que sejam alcançados os bronquíolos<sup>33</sup>. Esta possibilidade já foi testada em vários estudos a exemplo do de Tashikin *et al*<sup>34</sup> que compararam a eficiência de 200 microgramas por dia de beclometasona inalatória, tendo CFC como propelente (partículas de 3,5 a 4,0 micrômetros) com aquela obtida por meio de hidrofluoroalcano (HFA), que gera partícula de 1,1 micrômetros. Neste trabalho foi utilizada tomografia computa-dorizada de alta resolução (TCAR) para quantifi-car hiperinsuflação regional pulmonar indicativa de alterações de vias aéreas distais, além de medi-das de função pulmonar e reatividade brônquica habituais. Foi observada redução significativa da hiperinsuflação regional apenas no grupo que usou beclometasona com HFA. Diversos outros estudos têm avaliado a eficácia clínica do Csi ad-ministrado em dosificador de aerossol com HFA comparado ao CFC como propelente, encontran-do eficácia semelhante com metade da dose<sup>35</sup>, ou seja, o HFA permite que seja reduzida à metade a dose do Csi sem prejuízo da eficácia. Estas prepa-rações começam a ser lançadas no mercado na-cional.

A terceira possibilidade pressupõe que o efeito antiinflamatório de medicações como os antago-nistas de leucotrienos, administradas por via sis-têmica, seja capaz de controlar as alterações des-critas em pequenas vias aéreas de asmáticos. A vantagem óbvia desta alternativa sobre a primeira é a reconhecida tolerabilidade destes fármacos para uso a curto e médio prazo. Em pacientes com asma moderada, alguns estudos indicam que os beta 2 agonistas de longa ação são a melhor opção como poupador de corticosteróide. Toda-avia, se efetivamente os antileucotrienos são capa-zes de agir sobre o processo inflamatório presente nas vias aéreas distais dos asmáticos, eles podem se constituir num complemento mais favorável aos Csi no tratamento de certos pacientes com asma a médio e longo prazo. Um estudo multi-cêntrico multinacional está em andamento para comparar a eficácia e a tolerabilidade do monte-lucaste com a do salmeterol, adicionados à fluti-casona por um período de 48 semanas, em paci-entes que permanecem sintomáticos, a despeito do uso de 200mcg/dia de fluticasona por meio de dosificador de aerossol. A aminofilina é outra medicação com ação antiinflamatória e broncodi-latadora, administrada por via sistêmica e, portan-to tem maior acesso às vias aéreas periféricas. Evans *et al*<sup>36</sup> estudaram pacientes asmáticos que se mantinham sintomáticos mesmo em uso de 800mcg/dia de budesonida. Estes pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo que conti-nuou a usar o Csi na mesma dose e outro grupo que usou metade da dose associada à teofilina em dose baixa. O segundo grupo apresentou menor variabilidade do PEF, menor necessidade de usar beta 2 agonista de alívio, melhora do VEF<sub>1</sub> e, notavelmente da CVF, sendo esta última atribuída à ação da teofilina nas vias aéreas periféricas.

## Conclusões

Um dos aspectos da asma que carece de maior esforço de investigação científica é o envolvi-mento das vias aéreas periféricas, muito difícil de avaliar na rotina clínica. A inflamação persistente deste segmento das vias aéreas pode ser respon-sável por sintomas incompreendidos e risco de morte por asma, devido à dificuldade do médico identificar o aumento de resistência nesta área utilizando-se da ausculta e da espirometria. Ade-mais a inflamação das pequenas vias aéreas pode resultar em remodelamento e obstrução irrever-sível.

Em pacientes com asma que não respondem ao tratamento convencional com Csi eventualmente acrescido de beta 2 agonista de longa duração, afastadas as possibilidades de má adesão ao trata-mento e uso incorreto do inalador, deve ser lem-brada a possibilidade de que a inflamação das vias aéreas periféricas seja o problema, posto que a maior parte das partículas liberadas pelos inala-dores dosimetrados convencionais ou inaladores de pó, e efetivamente inaladas, depositam-se nos brônquios, não alcançando as vias aéreas perifé-ricas.

Sendo assim, enquanto aguardamos esclareci-mentos baseados em evidências obtidas por en-saios clínicos randomizados, diante de cada paci-ente nesta situação, temos o dever de testar uma das alternativas discutidas no tópico anterior, ou seja:

- 1- Usar corticóide oral por algumas semanas;
- 2- Empregar Csi por meio de inalador dosime-trado tendo o HFA como propelente;
- 3- Usar um antagonista de receptor de leucotrie-no.

## Referências bibliográficas

1. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteróides and the preven-tion of death from asthma. N Engl J Med, 2000; 343:332-6.

2. James AL, Hogg JC, Dunn LA, Parre PD. The use of the internal perimeter to compare the airway size and to calculate smooth muscle shortening. *Am Rev Respir Dis*, 1988;138:136-9.
3. Hogg JC, Dunn LA, Parre PD. The use of the internal perimeter to compare the airway size and to calculate smooth muscle shortening. *Am Rev Respir Dis*, 1988;138:136-9.
4. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral Lung Resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1990;141:584-8.
5. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airway reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:447-52.
6. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabrizzi LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1991;143:138-43.
7. Kuwano K, Bosken CH, Paré PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airway dimension in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148:1220-5.
8. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airway in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1993;147:405-10.
9. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;154:1505-10.
10. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos T, Minshal E, Bai TR, Hegele RG, *et al*. Inflammation in small airway in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100:44-51.
11. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils in the large and small airway of asthmatics. *Eur Respir J*, 1997;10:292-300.
12. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakevich HP, Reily JJ, Mentzer SJ, *et al*. Inflammation cell within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;158:565-72.
13. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanism of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1989;139:242-6.
14. Wiggs BR, Bosken C, Paré PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1992;145:1251-8.
15. Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;153:83-9.
16. Minshall EM, Hogg JC, Hamid QA. Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways. *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 101:386-90.
17. Taha RA, Minshall EM, Miotto D, Shimbara A, Luster A, Hogg JC, *et al*. Eotaxin and monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in small airways of asthmatic and nonasthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:476-83.
18. Vliagoftis H, Befus D, Hollenberg MD, Moqbel B. Airway epithelial cells release eosinophil survival-promoting factors (GM-CSF) after stimulation of proteinase-activated receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;107:679-85.
19. McNitt-Gray MF, Goldin JG, Johnson TD, Tashkin DP, Aberle DR. Development and validation of image processing methods for the quantitative assessment of airway hyperresponsiveness for high-resolution CT images. *J Comput Assist Tomogr*, 1997;21:939-47.
20. Golding JG, McNitt-Gray MF, Sorenson S, *et al*. Assessment of airway hyperreactivity using helical thin section computed tomography. *Radiology*, 1998;208:321-9.
21. Carr DH, Hibon S, Rubens M, Chung KF. Peripheral airway obstruction on high-resolution computed tomography in chronic severe asthma. *Respir Med*, 1998;92:448-53.
22. Newman KB, Lynch DA, Newman LS, Ellegood D, Newell JD. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest*, 1994; 106:105-9.
23. Despas PJ, Leroux M, Macklem PT. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. *J Clin Invest*, 1972;51: 3235-43.
24. Benatar SR, Clark TJH, Cochrane GM. Clinical relevance of the flow rate response to low density gas breathing in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 1975;111:126-34.
25. Souza-Machado A, Cavalcante M, Cruz AA. Poor perception of airflow limitation in patients with moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:S190.
26. Kendrick AH, Higgs CMB, Whitfield MJ. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *Br Med J*, 1993;307: 422-4.
27. Souza-Machado A, Cavalcante M, Cruz AA. Dissociação entre ausculta e intensidade da obstrução brônquica na asma. *J Pneumol*, 1998;24(1):S14.
28. Shim CS, Williams MH. Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med*, 1983;143:890-2.
29. Roca J, Ramis L, Rodrigues-Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationship between ventilation/perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis*, 1988;137:1055-61.
30. Rodriguez-Roisin R, Ferrer A, Navajas D, Agustí AGN, Wagner PD, Roca J. Ventilation/perfusion mismatch after methacholine challenge in patients with mild bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1991;144:88-94.

31. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, Lopez FA, Rodriguez-Roisin R. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1993;147:579-84.
32. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, *et al.* Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164:1392-7.
33. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared to the CFC-beclomethasone. *Eur J Respir Dis*, 1998;12:1346-53.
34. Goldin JG, Tashking DP, Kleerup EC, Greaser LE, Haywood UM, Sayre JW, *et al.* Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin section computer tomography. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104(6):S258-67.
35. Busse WW, Brasinsky S, Jacobson K, Stricker W, Schmitt K, Burgt JAV, *et al.* Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104(6):1215-22.
36. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung F, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low dose inhaled budesonide plus theophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*, 1997;337:1412-8.

### Endereço para correspondência

Álvaro A. Cruz  
Hospital Prof. Edgard Santos  
R. Augusto Vianna s/nº, 3º andar  
40.110-160 - Salvador - BA  
Tel.: 55-XX-71-339.6285  
Telefax: 55-XX-71-237.6679

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

**A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.**  
Copyright 2003- SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000