

## Assessing clinical and spirometric control and the intensity of the inflammatory process in asthma

*Avaliação do grau de controle clínico, espirométrico e da intensidade do processo inflamatório na asma*

Cláudia R. de Andrade<sup>1</sup>, José Miguel Chatkin<sup>2</sup>, Paulo Augusto M. Camargos<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Revisar o papel da avaliação clínica, da qualidade de vida, da espirometria, do teste de broncoprovocação e dos marcadores inflamatórios na avaliação da asma.

**Fonte dos dados:** Pesquisa nas bases MEDLINE e LILACS.

**Síntese dos dados:** A avaliação clínica auxilia na avaliação do controle da asma e é amplamente preconizada. No entanto, os pacientes podem apresentar obstrução e inflamação das vias aéreas a despeito da normalidade clínica. A espirometria quantifica o grau de obstrução das vias aéreas e auxilia no diagnóstico, enquanto a broncoprovocação pode ser indicada na suspeita de asma com espirometria normal. Já os marcadores inflamatórios do condensado do ar exalado, do escarro induzido e do lavado broncoalveolar, além dos fragmentos da biópsia brônquica, encontram-se alterados na asma e são métodos complexos, quase sempre restritos às pesquisas. A fração exalada de óxido nítrico (FeNO) é elevada nos pacientes com asma, reprodutível e não invasiva, reduzindo-se com o tratamento. O uso da FeNO como auxiliar no ajuste de doses do corticoide inalatório tem sido estudado, mas as vantagens ainda não estão claras.

**Conclusões:** Vários métodos são necessários para avaliar de forma acurada o controle da asma, e todos têm vantagens e limitações. A avaliação clínico-funcional é útil para o diagnóstico de asma, porém limitada para avaliar de forma precisa a intensidade do processo inflamatório nas vias aéreas. É necessário que mais estudos controlados, randomizados, com adequado poder estatístico sobre a utilidade dos marcadores inflamatórios não invasivos, especialmente a FeNO, no manejo da asma, sejam realizados para determinar sua utilidade clínica.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):93-100:* Asma, inflamação, qualidade de vida, hiperresponsividade brônquica, óxido nítrico, espirometria, condensado do ar exalado, escarro induzido.

### Abstract

**Objectives:** To review the role of clinical assessment, quality of life assessment, spirometry, bronchial responsiveness test and inflammatory markers for asthma assessment.

**Sources:** Search run on MEDLINE and LILACS.

**Summary of the findings:** Clinical assessment aids with assessing asthma control and is widely recommended. However, patients may have airway inflammation and obstruction despite normal clinical findings. Spirometry quantifies the degree of airway obstruction and helps with diagnosis, while the bronchial responsiveness test may be indicated for when asthma is suspected but spirometry is normal. The results of assaying the inflammatory markers in exhaled breath condensate, induced sputum, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsy specimens are abnormal in asthma patients, but these are complex techniques almost always restricted to research. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is elevated in patients with asthma, is reproducible and noninvasive and reduces with treatment. Studies have investigated using FeNO to help with adjusting inhaled corticoid dosages, but the benefits are not clear.

**Conclusions:** A range of different methods are needed to accurately assess disease control, all with their advantages and limitations. Clinical and functional assessment is useful for diagnosing asthma, but is of limited use for precisely evaluating the intensity of the inflammatory process in the airways. More randomized and controlled studies with adequate statistical power should be carried out to investigate the true utility of noninvasive inflammatory markers, especially FeNO, for asthma management.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):93-100:* Asthma, inflammation, quality of life, bronchial hyperresponsiveness, nitric oxide, spirometry, exhaled breath condensate, induced sputum.

1. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Professor titular, Departamento de Clínica Médica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.
3. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Chefe, Unidade de Pneumologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Este trabalho foi realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, e na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** de Andrade CR, Chatkin JM, Camargos PA. Assessing clinical and spirometric control and the intensity of the inflammatory process in asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):93-100.

Artigo submetido em 19.05.09, aceito em 15.07.09.

doi:10.2223/JPED.1964

## Introdução

A avaliação do grau de controle da asma ainda é um desafio para clínicos. Feito o diagnóstico e classificada a doença, cabe ao médico optar pelo tratamento adequado à gravidade e avaliar periodicamente o paciente buscando identificar o nível de controle da doença<sup>1</sup>. Para tal, as diretrizes disponíveis sobre o manejo da asma recomendam a avaliação clínica e funcional<sup>1-4</sup>. Questionários sobre qualidade de vida também podem ser aplicados para apurar ainda mais o impacto da doença e do tratamento no indivíduo<sup>1</sup>.

Nos últimos anos, a utilização de marcadores inflamatórios<sup>5-7</sup>, notadamente a fração exalada do óxido nítrico (FeNO)<sup>7</sup>, tem recebido grande interesse da literatura devido à limitação dos parâmetros clínicos e funcionais em verificar de forma precisa a intensidade do processo inflamatório nas vias aéreas.

Aliados ao quadro clínico e à espirometria, os marcadores inflamatórios podem contribuir para monitorar o processo inflamatório e, conseqüentemente, auxiliar no manejo dos pacientes e na obtenção do controle da doença.

A avaliação da inflamação nas vias aéreas pode ser realizada utilizando-se a broncoprovocação, os marcadores inflamatórios do condensado do ar exalado, a análise da celularidade e mediadores no escarro induzido e no lavado broncoalveolar e, ainda, o padrão inflamatório dos fragmentos obtidos na biópsia brônquica. No entanto, são, na sua maioria, invasivos, não fornecem resultados instantâneos, e boa parte deles exige cuidados na conservação e análise das amostras. Além disso, podem prejudicar transitoriamente o quadro clínico dos pacientes. Por esses motivos, têm limitada aplicabilidade clínica, ficando a maioria deles quase sempre restrita ao âmbito das pesquisas.

Por outro lado, a medida da FeNO não é invasiva, tem boa aceitabilidade, é reprodutível, apresenta resultados imediatos<sup>7</sup>, seus níveis estão elevados na asma<sup>8-11</sup> e reduzem-se com o tratamento com corticoides<sup>12</sup>, tendo sido, por isso, considerada como marco da era da inflamometria na asma.

O objetivo deste artigo de revisão é apresentar, revisar e discutir o papel da avaliação clínica, funcional, dos questionários de qualidade de vida e dos marcadores inflamatórios, com destaque para a FeNO, no diagnóstico e na avaliação do grau de controle da asma e na intensidade do processo inflamatório.

Para tanto, foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados MEDLINE e LILACS, dos últimos 15 anos, utilizando-se, para isso, os termos *asthma*, *airway inflammation*, *quality of life*, *bronchial responsiveness*, *nitric oxide*, *lung function*, *biomarkers*, *exhaled breath condensate*, *induced sputum* e *noninvasive monitoring*.

## Avaliação clínica e qualidade de vida

A maior parte dos consensos sobre asma preconiza que durante as consultas a avaliação dos sintomas diurnos, noturnos ou ao acordar, do uso de medicamento de alívio e de limitação de atividades são úteis para estimar o grau de controle da doença<sup>1-4</sup>. É sabido também que a asma não

controlada se relaciona com piora da qualidade de vida e maior utilização dos serviços de saúde, efetivada por meio de consultas não agendadas, atendimentos em pronto-socorro e hospitalizações<sup>2</sup>. Na prática clínica, a obtenção desses parâmetros não é difícil; no entanto, o clínico deve estar atento à possibilidade de que a ausência desses sintomas não implica nem na normalização espirométrica nem na ausência de inflamação nas vias aéreas. Jentzsch et al.<sup>13</sup>, por exemplo, avaliaram 35 crianças e adolescentes com asma persistente e constataram valores elevados da FeNO em pacientes que apresentavam normalidade clínica e espirométrica.

Outra ferramenta que pode auxiliar na avaliação do prejuízo que a asma causa no dia-a-dia dos pacientes são os questionários de qualidade de vida. Para pacientes pediátricos, infelizmente, o arsenal de questionários validados é inferior ao disponível para a população adulta. O Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Adaptado (PAQLQ-A) proposto por Junniper et al. é o mais estudado, foi validado para o português falado no Brasil e é aplicável em crianças a partir dos 6 anos de idade<sup>14</sup>. O PAQLQ-A é respondido pelo próprio paciente e é composto por 23 itens. Quantifica-se o grau de prejuízo causado pela asma usando uma escala que varia de 1 a 7 pontos para cada um dos itens, indicando 1 ponto prejuízo máximo, e 7 pontos, ausência desse prejuízo. Após o preenchimento dos questionários, as respostas são somadas, dividindo-se o valor por 23. Valores inferiores a 4 indicam prejuízo da qualidade de vida.

Embora os questionários de qualidade de vida sejam reconhecidamente úteis para avaliar o impacto que a doença causa na vida do paciente, infelizmente eles são subutilizados na prática clínica, ficando basicamente restritos às pesquisas. Entretanto, pode haver discordância entre os parâmetros propostos pelas diretrizes e pelos questionários, uma vez que o paciente pode não estar controlado conforme os parâmetros propostos pelos primeiros e não apresentar prejuízo da sua qualidade de vida e vice-versa<sup>15,16</sup>. Alvim et al, por exemplo, encontraram média relativamente alta da pontuação do PAQLQ-A, a saber, 5,7±1,3, em 146 adolescentes de escolas públicas com asma de diversos níveis de gravidade<sup>15</sup>. Por sua vez, Ehrs et al. verificaram baixos coeficientes de correlação (r) entre a pontuação dos questionários de qualidade de vida e a FeNO, espirometria e broncoprovocação, que variaram entre -0,07 e 0,13 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) -0,3 a 0,3]<sup>16</sup>.

Um outro questionário, mais sucinto, está disponível para uso clínico. Trata-se do Teste de controle da asma (Asthma Control Test, ACT), cuja aplicação é mais simples do que a do PAQLQ-A por conter apenas cinco perguntas, com cinco alternativas de resposta para cada uma<sup>17</sup>. No entanto, ele ainda não foi validado no Brasil e foi estudado apenas nos pacientes acima de 18 anos de idade, o que impede, por ora, seu emprego em Pediatria.

## Avaliação funcional

### Espirometria

A espirometria é amplamente preconizada nas diretrizes nacionais e internacionais sobre o manejo da asma e per-

mite a identificação objetiva da obstrução das vias aéreas, que pode estar subestimada ou mesmo imperceptível para os pacientes<sup>1-4</sup>. O aumento maior ou igual a 12% do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) após o broncodilatador corrobora o diagnóstico de asma<sup>1-4</sup>. O VEF<sub>1</sub> pode ser obtido a partir dos 6 anos de idade, é reprodutível e, dependendo da gravidade e duração da doença, pode normalizar-se.

Como o PAQLQ-A, a espirometria não apresenta elevado *r* com os métodos que identificam a intensidade da inflamação das vias aéreas. Por isso, a ausência de distúrbio ventilatório obstrutivo não significa, necessariamente, ausência de inflamação. Paro-Heitor et al.<sup>18</sup> estudaram o comportamento da FeNO em comparação com a espirometria no acompanhamento de 26 crianças asmáticas tratadas com corticoide inalatório (CI). Os autores não observaram correlações significativas entre a FeNO e o VEF<sub>1</sub> em todas as três avaliações durante os 3 meses de seguimento (*r* = 0,297, *p* = 0,141; *r* = -0,06, *p* = 0,759; e *r* = 0,260, *p* = 0,243, respectivamente). Segundo os autores, a estabilidade funcional ou a ausência de obstrução à espirometria podem não refletir o manejo adequado da doença enquanto medidas seriadas da FeNO parecem refletir de forma mais satisfatória a ação anti-inflamatória daqueles medicamentos.

### Teste de broncoprovocação

Outra ferramenta útil para o diagnóstico da asma é o teste de broncoprovocação, pois ele avalia o grau de hiperresponsividade brônquica<sup>1,19</sup> característico da asma. Sua realização está indicada nos pacientes com suspeita clínica de asma, mas com valores espirométricos normais<sup>1</sup>. Tem sensibilidade superior a 95%<sup>20,21</sup>, mas moderada ou baixa especificidade, já que pacientes com outras doenças tais como fibrose cística, rinite alérgica e bronquiectasias podem apresentar teste de broncoprovocação alterado<sup>1</sup>. Para o acompanhamento dos pacientes, esse método pode ser solicitado, especialmente em estudos que avaliam a resposta ao tratamento da asma ao longo do tempo<sup>22,23</sup>. Sabe-se que a ausência de inflamação nas vias aéreas proporciona redução dos sintomas e normalização da hiperresponsividade brônquica<sup>24</sup> e que os pacientes tratados com CI reduzem o grau de hiperresponsividade brônquica<sup>25,26</sup>. A despeito disso, a incorporação da broncoprovocação no manejo dos pacientes com asma, especialmente da faixa etária pediátrica, ainda não está bem estabelecida. Nuijsink et al. verificaram que o tratamento da asma guiado pela broncoprovocação não trouxe benefícios em relação ao número de dias sem sintomas, mas proporcionou melhora dos valores do VEF<sub>1</sub> em 210 crianças com asma acompanhadas por 2 anos<sup>27</sup>.

No entanto, o teste de broncoprovocação também apresenta algumas limitações, tais como custo mais elevado quando comparado com a espirometria, maior demanda de tempo para sua realização e, finalmente, maior risco de causar piora temporária da obstrução das vias aéreas<sup>19</sup>. Portanto, deve ser realizado em condições adequadas e por profissionais devidamente capacitados.

### Varição diurna do pico do fluxo expiratório (PFE)

A variabilidade do PFE, expressa em valores percentuais, corresponde à diferença entre o maior e o menor valor obtidos nas verificações matinais e noturnas do PFE durante 2 a 3 semanas. Segundo o Global Initiative for Asthma (GINA), variabilidade acima de 20% pode ser útil no diagnóstico de asma<sup>1</sup>, embora essa recomendação seja questionada por outras diretrizes<sup>2,28</sup>.

Os maiores atrativos da utilização da variabilidade diurna do PFE são a praticidade de utilização, custo inferior aos demais métodos e facilidade de acesso aos pediatras. Apesar dessas vantagens, o PFE pode subestimar o grau de obstrução das vias aéreas quando comparado com o VEF<sub>1</sub><sup>29</sup>. Eid et al., ao avaliarem 244 pacientes com asma entre 4 e 18 anos de idade, com vários níveis de gravidade, verificaram que 30% dos pacientes com PFE normal apresentavam espirometria alterada<sup>29</sup>. Além disso, como trata-se de manobra esforço-dependente, o paciente precisa ser devidamente orientado para a sua realização, e a qualidade da manobra deve ser sempre verificada.

Segundo o GINA e as diretrizes nacionais, variabilidade diurna do PFE inferior a 20% constitui-se em um dos critérios de classificação de asma intermitente, enquanto valores entre 20 e 30% e acima de 30% correspondem a asma persistente leve e persistente moderada-grave, respectivamente<sup>1,4</sup>. Em relação aos critérios para o grau de controle da doença, as mencionadas diretrizes sugerem que valores do PFE iguais ou acima de 80% do valor previsto sejam considerados como normais ou próximos do normal<sup>1,4</sup>.

### Marcadores inflamatórios

Como a asma é uma doença inflamatória crônica, a busca por métodos não invasivos, seguros e de fácil obtenção, que identifiquem e quantifiquem a intensidade do processo inflamatório presente nas vias aéreas tem sido investigada nos últimos anos. Dentre esses métodos, encontram-se a pesquisa dos marcadores inflamatórios no escarro induzido, no condensado do ar exalado e a verificação da FeNO.

### Escarro induzido

A indução do escarro com solução salina hipertônica e seu subsequente processamento têm contribuído com informações sobre os eventos inflamatórios na asma. Estudos demonstram que a contagem de eosinófilos e as concentrações da proteína catiônica eosinofílica (relacionada com ativação dos eosinófilos) estão aumentadas no escarro induzido de pacientes asmáticos<sup>5</sup>.

Marcadores inflamatórios no escarro induzido foram avaliados por autores brasileiros em 96 pacientes com asma de 6 a 18 anos de idade<sup>30</sup>. Nesse estudo, verificou-se que a taxa de coleta foi de 70,8%, e na amostra avaliada, a obtenção do escarro foi segura, sem efeitos clínicos adversos. Entretanto, a quantificação dos eosinófilos não determinou a gravidade clínica e funcional. Percentual de eosinófilos no escarro acima de 2,5% foi encontrada em 60% dos pacientes que estavam

estáveis clinicamente e em uso de CI. Além disso, não houve correlação entre a quantificação de eosinófilos no escarro e a espirometria ( $r = 0,118$ ,  $p = 0,336$ ), o que sugere que ausência de obstrução nas vias aéreas não significa necessariamente o controle da inflamação.

### **Condensado do ar exalado**

Este método permite a coleta não invasiva de várias moléculas não voláteis do trato respiratório, tais como adenosina, amônia, peróxido de hidrogênio, isoprostanos, leucotrienos, citocinas, peptídeos e vários íons. Pacientes com asma apresentam resultados alterados quando comparados com controles hígidos<sup>6</sup>. Sabe-se que a obtenção dessa coleta abre um campo promissor de pesquisas, mas, até o momento, várias perguntas estão em aberto acerca do papel dessas moléculas na fisiopatologia da asma e da aplicação do condensado do ar exalado na prática clínica.

### **Lavado broncoalveolar e biópsia brônquica**

Os estudos que envolvem a análise dos fragmentos obtidos na biópsia brônquica e análise do lavado broncoalveolar em crianças com asma são escassos. A realização desses procedimentos é restrita às pesquisas que buscam investigar o remodelamento e o padrão inflamatório das vias aéreas. Hipertrofia da musculatura peribrônquica, inflamação eosinofílica, perda do epitélio podem ser encontrados em escolares com asma<sup>31</sup>. Os estudos indicam que inicialmente ocorre infiltração eosinofílica, seguida de remodelamento que pode levar a obstrução progressiva do fluxo aéreo<sup>31</sup>. No entanto, por serem invasivos, não estão indicados para avaliação rotineira do paciente com asma.

### **Fração exalada do óxido nítrico (FeNO)**

Dentre os marcadores não invasivos, a FeNO tem recebido muito interesse pelos estudiosos. Não é invasiva, apresenta resultados imediatos, está elevada em pacientes com asma<sup>6,12</sup>, reduz-se com o tratamento<sup>5</sup>, tem boa aceitação por parte dos pacientes e correlaciona-se com inflamação eosinofílica.

O óxido nítrico é sintetizado por três enzimas, as sintases do óxido nítrico, presentes em vários órgãos, entre eles os pulmões, narinas e seios paranasais<sup>12,32,33</sup>. A sintase indutível do óxido nítrico (*inductive nitric oxide synthase*, iNOS) é induzida em várias células pela exposição de citocinas pró-inflamatórias e endotoxinas. Nas vias aéreas, o óxido nítrico tem atividade bactericida, atuação no movimento ciliar, além de promover broncodilatação e vasodilatação<sup>34</sup>.

### **Métodos de mensuração**

Para a medida da FeNO, é necessário fluxo expiratório constante, em torno de 50 mL/segundo, e expiração contra uma pressão entre 5 e 20 cmH<sub>2</sub>O sem cliques nasais<sup>7</sup>.

A FeNO pode ser medida pela reação do NO com o ozônio, que é detectado pelo método da quimiluminescência, que consiste na contagem do número de fótons emitidos no retorno ao estado estável das moléculas de NO produzidas pela reação do NO na presença do ozônio. Além dos equi-

pamentos que realizam a medida da FeNO pelo método da quimiluminescência, a partir de 2005 também se tornaram disponíveis os analisadores portáteis do NO, que utilizam o método eletroquímico para a medida, conferindo simplicidade e portabilidade ao exame.

### **Valores de referência para a FeNO**

Buchvald et al. realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 405 crianças e adolescentes hígidos, entre 4 e 17 anos de idade, para estabelecer os valores normais da FeNO para essa faixa etária<sup>35</sup>. A média geométrica foi de 9,7 ppb, e o limite superior foi de 25,2 ppb, sem diferença entre os sexos.

### **Avaliação da intensidade do processo inflamatório na asma**

Como nos adultos, a FeNO está elevada em crianças e adolescentes com asma<sup>8-11</sup>. Byrnes et al. verificaram que os níveis da FeNO estavam aproximadamente três vezes mais elevados em 15 crianças com asma comparadas com 39 saudáveis<sup>9</sup>. Há evidências de que essa diferença está relacionada com o aumento da expressão da iNOS nas células do epitélio respiratório nos pacientes com asma<sup>36</sup>.

Os níveis da FeNO refletem a intensidade da inflamação eosinofílica, característica da asma, pois se correlacionam com outros marcadores inflamatórios como aumento de eosinófilos na corrente sanguínea, no escarro e na mucosa brônquica<sup>7,36,37</sup>. Jatakanon et al. verificaram significativa correlação ( $r = 0,48$ ) entre a FeNO e o percentual de eosinófilos no escarro induzido em 35 pacientes com asma<sup>37</sup>. Além disso, a FeNO correlaciona-se com o grau de hiper-responsividade brônquica ( $r = -0,64$ )<sup>37</sup>, a reversibilidade ao broncodilatador e atopia<sup>7,10,13</sup>. Jentzsch et al.<sup>13</sup> avaliaram 45 crianças e adolescentes com asma persistente e constataram que a FeNO foi superior nas atópicas quando comparadas com aquelas não atópicas, a saber, 16,7 e 5,3 ppb, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Nesse estudo, chamam a atenção os valores elevados da FeNO em pacientes que apresentavam normalidade clínica e espirométrica. Kovesi et al. obtiveram resultados semelhantes em uma amostra de 1.135 escolares<sup>10</sup>. Naqueles com asma e relato de atopia, a média da FeNO foi de 22,8±23,6 ppb, enquanto naqueles com asma sem atopia a média foi de 15,8±15,6 ppb,  $p < 0,01$ .

### **Aplicações clínicas da FeNO na asma em crianças e adolescentes**

#### **Diagnóstico**

Smith et al. avaliaram 47 crianças e adultos com sintomas sugestivos de asma encaminhados para avaliação diagnóstica e verificaram que a acurácia diagnóstica da FeNO foi superior à da espirometria e à do pico do fluxo expiratório<sup>38</sup>. Os pacientes foram avaliados em três consultas, com intervalo de 2 semanas entre elas. O diagnóstico de asma foi realizado na última visita, baseado na história clínica segundo os critérios da American Thoracic Society (ATS) e teste de broncoprovocação positivo e/ou resposta broncodilatadora positiva caracterizada por aumento no VEF<sub>1</sub> maior ou igual

a 12%. As sensibilidades da variação diurna do PFE e do aumento do  $VEF_1$  após curso de corticoide variaram de 0 a 47%, enquanto que valores da FeNO superiores a 20 ppb tiveram sensibilidade e especificidade de 88 e 79%, respectivamente.

Ainda em relação à utilidade da FeNO na investigação diagnóstica, Malmberg et al. mostraram que a FeNO foi superior quando comparada com os parâmetros espirométricos na identificação de crianças com suspeita de asma<sup>39</sup>.

#### CI e valores da FeNO

Um dos motivos da FeNO ter recebido interesse crescente dos pesquisadores é o fato dos CI inibirem a expressão das sintases do óxido nítrico e, conseqüentemente, reduzirem as concentrações da FeNO. A Tabela 1 contém estudos que apresentam o comportamento dos valores da FeNO com o tratamento com medicamentos usados no controle da asma.

A Tabela 1 mostra que a maior parte dos estudos em crianças tem amostras pequenas, mas os autores registraram, de forma consistente, queda em torno de 40% da FeNO em pacientes tratados com medicamentos por, no mínimo, 2 semanas<sup>40-43</sup>. Szeffler et al. conduziram<sup>43</sup> estudo que envolveu 546 pacientes com idade entre 12 e 20 anos, acompanhados por 46 semanas, tratados com fluticasona, em doses que variaram de 100 a 500 mcg por dia, e com a associação de fluticasona com salmeterol em doses que variaram de 100/50 a 500/50 mcg por dia. À admissão, os pacientes apresentavam média da FeNO de 31,7 ppb (14,1 a 64,4). A mediana da redução da FeNO foi de 20,1 ppb, e a média, de 12,9 ppb, correspondendo a aproximadamente 41% de redução. Na maior parte dos estudos nos quais a droga utilizada foi o CI, observou-se normalização dos valores da FeNO.

#### Predição de piora da asma após suspensão dos CI

A acurácia da FeNO em detectar precocemente as exacerbações em relação às medidas convencionais ainda não está bem definida. No entanto, Pijnenburg et al. avaliaram a utilidade da FeNO na detecção de piora da asma após

suspensão do CI em um estudo randomizado duplo-cego envolvendo 40 crianças. As medidas da FeNO foram realizadas após 2, 4, 12 e 24 semanas da suspensão do CI. Além disso, espirometria e registro dos sintomas também foram realizados. Os autores identificaram que um ponto de corte de 49,0 ppb na quarta semana após a suspensão do CI teve a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para detectar a piora da asma<sup>44</sup>. No entanto, discutem que a amostra estudada é relativamente pequena e que algumas crianças apresentavam níveis elevados da FeNO e não tiveram piora da asma.

#### Papel da FeNO como parâmetro auxiliar no ajuste de doses do CI

Vários estudos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar a utilidade da FeNO na decisão de alterar as doses dos CI<sup>45-48</sup>. A Tabela 2 apresenta alguns ensaios clínicos randomizados nos quais os pacientes foram alocados em dois grupos: um cujos ajustes da doses dos corticoides eram realizados conforme as diretrizes de asma, ou seja, considerando-se achados clínicos e funcionais; e outro nos quais o aumento dos CI foi baseado nos níveis da FeNO. Os resultados referem-se às diferenças observadas no grupo cujo manejo foi determinado pela FeNO em relação ao grupo cujo manejo foi realizado conforme as diretrizes.

Em um estudo duplo-cego com duração de 12 meses, Pijnenburg et al. avaliaram 85 crianças que estavam em uso de CI por pelo menos 3 meses antes da pesquisa, sendo 42 do grupo cujo manejo foi baseado na FeNO e nos sintomas, e 47 do grupo cujo manejo foi baseado apenas nos sintomas<sup>46</sup>. Os pacientes eram avaliados a cada 3 meses para verificação dos escores clínicos e medida da FeNO. Caso os do grupo FeNO apresentassem escore clínico baixo e valores da FeNO inferiores a 30 ppb, a dose do CI era reduzida, e vice-versa. Espirometria e broncoprovocação foram realizadas no início e no término do estudo. O desfecho primário foi a dose média dos CI durante o estudo. Os pesquisadores salientaram que após os 12 meses os grupos não diferiram em relação aos valores de  $VEF_1$ , aos escores clínicos e às doses de CI. No entanto, o grau de hiperresponsividade foi inferior no grupo

**Tabela 1** - Variações dos valores da fração exalada do óxido nítrico em pacientes com asma tratados com medicamentos usados no controle da asma

<b>Autores</b>	<b>n</b>	<b>Corticoide</b>	<b>Duração (semanas)</b>	<b>Varição FeNO (ppb)</b>	<b>Redução FeNO (%)</b>
Pedersen et al. <sup>40</sup>	17 crianças	Beclometasona	12	16-8,9	44,3
Verini et al. <sup>41</sup>	12 crianças	Fluticasona + antileucotrieno	2	14-8,5	39,3
Montuschi et al. <sup>42</sup>	14 crianças	Antileucotrieno	4	45-7,9	17,0
Szeffler et al. <sup>43</sup>	546 adolescentes	Fluticasona, fluticasona + broncodilatador de ação duradoura	46	-	41,0

FeNO = fração exalada do óxido nítrico.

FeNO em relação ao grupo-controle. Por sua vez, Fritsch et al., avaliando um número inferior de pacientes acompanhados por 6 meses, indicaram que o grupo FeNO utilizou menor dose de CI ao término do estudo<sup>45</sup>.

Como pode ser observado na Tabela 2, os estudos diferem em relação à duração, aos pontos de corte da FeNO, intervenções realizadas, bem como aos desfechos. Além disso, não há homogeneidade em relação à definição de exacerbações. A utilização da FeNO como parâmetro para alterar o manejo dos pacientes parece apresentar poucas vantagens sobre os parâmetros tradicionais: achados clínicos e função pulmonar. De maneira geral, nesses estudos os grupos de pacientes cujo manejo foi baseado na FeNO usou doses menores de CI sem comprometer o controle da doença. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de exacerbações e número de dias sem sintomas.

Embora utilizada com frequência em investigações que envolvem asmáticos, o papel da FeNO como parâmetro utilizado na avaliação e manejo dos pacientes com asma ainda não está claro. Em revisão sistemática da Colaboração Cochrane, os autores concluíram que o papel da FeNO para auxiliar na escolha da dose dos CI ainda não está bem definido e que mais estudos são necessários<sup>48</sup>.

Após a publicação da citada revisão, outros dois ensaios clínicos foram realizados para avaliar a utilidade da FeNO no manejo dos pacientes<sup>43,49</sup>. Szeffler et al. conduziram ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e randomizado com adolescentes entre 12 e 20 anos com asma persistente acompanhados por 10 meses. Tanto o manejo convencional quanto o que utilizou a FeNO proporcionaram bom controle dos sintomas. No entanto, o grupo que utilizou a FeNO recebeu doses maiores de CI sem melhora significativa do controle da asma em relação ao grupo-controle<sup>43</sup>. Recentemente,

De Jongste et al. avaliaram o uso da FeNO medida diariamente no manejo da asma em crianças atópicas<sup>49</sup>. Os 151 pacientes foram randomizados em dois grupos: um utilizou a medida diária da FeNO no domicílio, além de escore clínico, enquanto o outro adotou apenas o escore clínico. Os dois grupos apresentaram melhora clínica e funcional, bem como redução dos níveis da FeNO e na dose do CI. Houve tendência a menor número de exacerbações no grupo que utilizou a monitorização com a FeNO. Os autores concluíram que a FeNO não proporcionou melhora do controle da asma e na redução do uso dos corticoides.

### Comentários finais

A asma é uma doença complexa com ampla variabilidade de apresentação. Sendo assim, diversos métodos são necessários para realizar o diagnóstico e avaliar seu controle, todos com vantagens e limitações. Parâmetros clínicos aliados à avaliação da qualidade de vida, da função pulmonar e dos métodos relacionados à inflamometria avaliam diferentes aspectos da doença e se complementam.

Estudos que certamente serão publicados no futuro avaliarão a melhor maneira de interpretar todos esses aspectos e entender as correlações entre todos os parâmetros. É prudente, pois, aguardar tais resultados antes da aplicação rotineira dos marcadores inflamatórios, especialmente a medida da FeNO, na prática clínica.

É necessário que mais estudos controlados, randomizados, com adequado poder estatístico sobre a utilidade dos marcadores inflamatórios não invasivos, especialmente a FeNO, no manejo da asma sejam realizados para determinar sua real utilidade. É possível que, com o avanço das pesquisas, a análise da FeNO possa incorporar-se à prática clínica, auxiliando no manejo dos pacientes.

**Tabela 2** - Ensaios clínicos randomizados que compararam o ajuste do tratamento da asma baseado na fração exalada do óxido nítrico com o quadro clínico e espirométrico

Autores	n	População	Duração (meses)	Critério para aumento do corticoide inalado	Desfechos	Resultados
Fritsch et al. <sup>45</sup>	47	Crianças e adolescentes	6	FeNO superior a 20 ppb	Espirometria, exacerbações dose de CI, uso broncodilatador	Melhora da espirometria, redução da dose de CI
Pijnenburg et al. <sup>46</sup>	85	Crianças e adolescentes	12	FeNO superior a 30 ppb	Espirometria, teste de broncoprovocação, dose CI, escore clínico, uso CO	Redução da hiperresponsividade brônquica
Smith et al. <sup>47</sup>	97	Adolescentes e adultos	15-24	FeNO superior a 35 ppb	Exacerbações, dose média diária de CI	Redução da dose de CI

CI = corticoide inalatório; CO = corticoide oral; FeNO = fração exalada do óxido nítrico.

## Agradecimentos

Os autores agradecem aos Professores Cássio Ibiapina, Cristina Alvim, Álvaro Cruz, Sérgio Amantéa, Ricardo de Amorim e Denise Utsh pela revisão da versão preliminar desse artigo.

## Referências

- National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report 2007. Bethesda, MD: NHLBI; 2007.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:94-138.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* *Allergy.* 2008;63:5-34.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras. Pneumol.* 2006;32: S447-74.
- Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Resp J Suppl.* 2002;37:3-55.
- Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al; ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005;26:523-48.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. *Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:912-30.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. *Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics.* *Eur Respir J.* 1993;6:1368-70.
- Byrnes CA, Dinarevic S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. *Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children.* *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:312-8.
- Kovesi T, Dales R. *Exhaled nitric oxide and respiratory symptoms in a community sample of school aged children.* *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:1198-205.
- Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. *Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children.* *Eur Respir J.* 2003;21:433-8.
- Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C. et al. *Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma.* *J Asthma.* 1998;35:473-9.
- Jentzsch NS, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA. *Nitric oxide in children with persistent asthma.* *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:193-6.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. *Development and validation of a questionnaire to measure asthma control.* *Eur Respir J.* 1999;14:902-7.
- Alvim CG, Picinin IM, Camargos PM, Colosimo E, Lasmar LB, Ibiapina CC et al *Quality of life in asthmatic adolescents: an overall evaluation of disease control.* *J Asthma.* 2009;46:186-90.
- Ehrs PO, Sundblad BM, Larsson K. *Quality of life and inflammatory markers in mild asthma.* *Chest.* 2006;129:624-31.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control.* *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.
- Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Okay TS, Rodrigues JC. *Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function.* *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:134-41.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:309-29
- Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. *Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students.* *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:23-30.
- Choi SH, Kim DK, Yu J, Yoo Y, Koh YY. *Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in young children with asthma: their relationship with blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein.* *Allergy.* 2007;62:1119-24.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma.* *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63.
- Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. *Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1043-51.
- Barnes PJ. *New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma.* *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:1013-26.
- Meijer RJ, Kerstjens HA, Arends LR, Kauffman HF, Koeter GH, Postma DS. *Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma.* *Thorax.* 1999;54:894-9.
- Nielsen KG, Bisgaard H. *The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1500-6.
- Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. *Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial.* *Eur Respir J.* 2007;30:457-66.
- British Thoracic Society. *British Guideline on the management of asthma, 2008.* <http://www.brit-thoracic.org.uk>. Acesso: 04/03/2009.
- Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. *Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma?* *Pediatrics.* 2000;105:354-8.
- Palomino AL, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes M do P, Rodrigues JC. *Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma: segurança, aplicabilidade clínica e perfil de células inflamatórias em pacientes estáveis e durante exacerbações.* *J Pediatr. (Rio J).* 2005;81:216-24.
- Bush A. *How early do airway inflammation and remodeling occur?* *Allergol Int.* 2008;57:11-9.
- Haight JS, Djupesland PG, Qjan W, Chatkin JM, Furlott H, Irish J. et al. *Does nasal nitric oxide come from the sinuses?* *J Otolaryngol.* 1999;28:197-204.
- Chatkin JM, Djupesland PG, Qjan W, McClean P, Furlott H, Gutierrez C. et al. *Nasal nitric oxide is independent of nasal cavity volume.* *Am J Rhinol.* 1999;13:179-84
- Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. *The biology of nitrogen oxides in the airways.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:538-51.
- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW. et al. *Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years.* *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1130-6.
- American Thoracic Society. *Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2104-17.
- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ *Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma.* *Thorax.* 1998;53:91-5.

38. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P. et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:473-8.
39. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax.* 2003;58:494-9.
40. Petersen R, Agertoft L, Pedersen S. Treatment of exercise-induced asthma with beclomethasone dipropionate in children with asthma. *Eur Respir J.* 2004;24: 932-7.
41. Verini M, Peroni DG, Piacentini GL, Nicodemo A, Rossi N, Bodini A. et al. Comparison of add-on therapy to inhaled fluticasone propionate in children with asthma: residual volume and exhaled nitric oxide as outcome measures. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:691-4.
42. Montuschi P, Mondino C, Koch P, Ciabattini G, Barnes P, Baviera G. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma. *Chest.* 2007;132:1876-81.
43. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ. et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;20;372:1065-72.
44. Pijnenburg MW, Hoffhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax.* 2005;60:215-8.
45. Fritsch M, Uxa S, Horak F Jr, Putschoegl B, Dehlink E, Szeppfalusi Z. et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:855-62.
46. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:831-6.
47. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:2163-73.
48. Patsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr; 16(2):CD006340.
49. De Jongste JC, Carraro S, Hop WC, CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:93-7.

**Correspondência:**

Paulo Augusto Moreira Camargos  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais  
Avenida Professor Alfredo Balena, 190/267  
CEP 30130-100 - Belo Horizonte, MG  
Tel.: (31) 3409.9772  
Fax: (31) 3409.9664  
E-mail: pauloamcamargos@gmail.com,  
pcamargs@medicina.ufmg.br