

Asma brônquica: Avaliação da reversibilidade da obstrução brônquica e sua relação com parâmetros clínicos e imagiológicos

Bronchial asthma: An evaluation of bronchial obstruction reversibility and its relationship with clinical and imaging parameters

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (1): 43-59

Eunice Magalhães¹, Beatriz Tavares², António Reis³, Celso Chieira⁴

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia. Serviço de Pneumologia

² Assistente de Imunoalergologia. Serviço de Imunoalergologia

³ Assistente de Pneumologia. Serviço de Pneumologia

⁴ Chefe de Serviço de Imunoalergologia e Director do Serviço de Imunoalergologia

Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas. Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Introdução: Embora a asma seja caracterizada classicamente por obstrução reversível das vias aéreas, alguns doentes evidenciam respostas incompletas à broncodilatação. **Objectivo:** Avaliar num grupo de doentes com asma persistente moderada ou grave a eventual relação da obstrução das vias aéreas com parâmetros antropométricos, clínicos e imagiológicos. **Material e métodos:** Sessenta doentes com asma brônquica foram divididos em dois grupos de acordo com os critérios de reversibilidade da obstrução brônquica da *American Thoracic Society* (ATS): grupo 1 (n=27) com prova de broncodilatação positiva e grupo 2 (n=33) com prova de broncodilatação negativa. Foi avaliada a relação da reversibilidade da obstrução brônquica com os seguintes parâmetros: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), atopia, rinite, risco profissional inalatório e tabágico, idade de início da doença e sua duração,

início e duração da corticoterapia inalada e alterações imagiológicas. **Resultados:** Não houve diferença em relação ao sexo, idade, IMC, atopia, rinite, risco profissional inalatório e tabágico. A idade de início da doença, bem com a sua duração, foi em média mais elevada no grupo 2. A corticoterapia inalada foi iniciada em média mais tardiamente e a sua duração inferior à do grupo 1. Uma duração superior da corticoterapia inalada esteve associada a reversibilidade da obstrução brônquica mais frequente ($p=0,031$). Ambos os grupos revelaram um elevado número de doentes com alterações imagiológicas. No grupo 1, a variação do VEMS (%) correlacionou-se negativamente com a idade de início da doença ($r_s = -0,626, p < 0,0001$) e a idade de início da corticoterapia inalada ($r_s = -0,415; p=0,031$) e positivamente com a duração da doença ($r_s = 0,442; p=0,021$). **Conclusão:** Embora o desenvolvimento de obstrução brônquica irreversível seja provavelmente um processo multifactorial, o início precoce da doença e a implementação célere e continuada de corticoterapia inalada parece serem os factores mais relevantes na manutenção a longo prazo de uma função ventilatória normal.

Palavras-chave: Asma, corticosteróides, obstrução brônquica, reversibilidade.

ABSTRACT

Introduction: Despite asthma is classically characterized by reversible airways obstruction, some patients show incomplete responses to bronchodilators. **Objective:** The aim of this study was to evaluate a group of patients with persistent moderate or severe asthma and the relationship of lung function impairment with anthropometric, clinical and imaging abnormalities. **Material and methods:** 60 patients were divided in two groups according to bronchial obstruction reversibility criteria (ATS): group 1 ($n=27$) with reversibility of bronchial obstruction and group 2 ($n=33$) without reversibility criteria. The relationship of lung functional abnormalities with several parameters was assessed. **Results:** There was no difference in sex, age, body mass index, atopic status, rhinitis, smoking status or inhalatory occupational risk. The age at onset of disease and its duration was higher in group 2. The inhaled corticotherapy started later and had a shorter duration compared with group 1. A longer duration of inhaled corticotherapy was associated with more frequent bronchial obstruction reversibility ($p=0,031$). Both groups revealed a great number of patients with imaging abnormalities. In Group 1 the Δ VEMS (%) correlated negatively with the age at onset of disease ($r_s = -0,626, p < 0,0001$) and with the age at onset of inhaled corticotherapy ($r_s = -0,415; p=0,031$) and positively with the duration of disease ($r_s = 0,442; p=0,021$). **Conclusion:** Although the development of irreversible obstructive changes is probably a multifactorial process, the onset of disease at younger ages and the early beginning and maintenance of treatment with inhaled corticosteroid seem the most important factors for a long lasting normal lung function.

Key-words: Asthma, corticosteroids, bronchial obstruction, reversibility.

INTRODUÇÃO

Asma brônquica é classicamente caracterizada por uma obstrução reversível das vias aéreas espontaneamente ou com terapêutica¹. Alguns asmáticos, porém, evidenciam respostas incompletas à broncodilatação sem apresentarem uma história tabágica significativa ou outra patologia respiratória associada, apesar de terapêutica dirigida otimizada. Novos conceitos de remodelação das vias aéreas mudaram a noção de asma como uma doença com obstrução reversível^{2,3}. Estudos histológicos e morfométricos definiram um grupo de alterações estruturais que se pensa representarem manifestações de remodelação das vias aéreas como consequência da inflamação crônica existente na asma. Proeminentes características desta resposta incluem espessamento da parede brônquica (por hiperplasia do músculo liso, edema, infiltração celular de natureza inflamatória, hipertrofia glandular e deposição de tecido conectivo), fibrose subepitelial, metaplasia mucosa, hiperplasia miofibroblástica, hiperplasia e hipertrofia dos miócitos e anomalias vasculares. Estas alterações podem comprometer a reversibilidade da obstrução brônquica³.

Vários estudos longitudinais indicaram que indivíduos com asma podem ter diminuição tardia da função pulmonar^{2,4,5}. Contudo, dados acerca da prevalência exacta e factores de risco para a limitação persistente do fluxo aéreo são limitados e frequentemente contraditórios⁶⁻⁸.

OBJECTIVO

O objectivo deste estudo consistiu na avaliação da função respiratória num grupo de doentes com asma persistente moderada ou grave¹ e a eventual relação da reversibilidade da obstrução brônquica com características antropométricas, parâmetros clínicos e imagiológicos.

INTRODUCTION

Bronchial asthma is classically characterised by reversible impairment of the airways either spontaneously or with treatment¹. Despite an optimised tailored therapy, some asthmatics present incomplete responses to bronchodilators without a significant history of smoking or another associated respiratory pathology. New concepts of airway remodelling have changed the notion of asthma being a disease with reversible obstruction^{2,3}. Histologic and morphometric studies have set out a group of structural abnormalities which are believed to represent manifestations of airway remodelling as a consequence of the chronic inflammation existent in asthma. Standout characteristics of this response include thickening of the bronchial wall (from smooth muscle hyperplasia, oedema, inflammatory cellular infiltration, glandular hypertrophy and connective tissue deposit), sub-epithelia fibrosis, mucous metaplasia, myofibroblastic hyperplasia, hyperplasia and hypertrophy of the myocytes and vascular anomalies. These abnormalities can compromise the reversibility of bronchial obstruction³.

While several longitudinal studies show that asthma patients can have late impairment of lung function^{2,4,5}, the data available on its exact rate and on the risk factors for a persistent airflow limitation are limited and frequently contradictory⁶⁻⁸.

AIM

The aim of this study was to evaluate the lung function of a group of patients with persistent moderate or severe asthma¹ and the possible relationship of lung function impairment with anthropometric, clinical and imaging abnormalities.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos 60 doentes (44 do sexo feminino e 16 do sexo masculino, com uma média etária de $50,1 \pm 13,35$ anos – Quadro 1) com o diagnóstico de asma brônquica segundo os critérios da *American Thoracic Society* (ATS)⁹. A asma foi classificada em persistente moderada ou grave, de acordo com a classificação de gravidade da asma do *Global Initiative for Asthma* (GINA) baseada no regime terapêutico diário e resposta ao tratamento¹. Estes doentes, avaliados regularmente numa consulta de alergologia geral, estavam clinicamente estabilizados, sob terapêutica dupla ou tripla (degrau 2 ou 3 de tratamento segundo o GINA¹). Todos foram submetidos a avaliação funcional respiratória com espirometria basal e prova de broncodilatação com inalação de 200 µg de salbutamol por VEMS inferior a 80% e ou DEM50 inferior a 60% dos valores teóricos¹⁰. A reversibilidade da obstrução brônquica foi estabelecida no caso de existir uma elevação de VEMS superior a 12% e 200 ml ou de DEM50 superior a 25% em relação ao valor basal¹⁰.

Foram estabelecidos dois grupos de acordo com a resposta positiva (grupo 1 – PBD+) ou negativa (grupo 2 – PBD-) à prova de broncodilatação e avaliada a eventual relação com diversos parâmetros, nomeadamente: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), atopia, rinite, risco inalatório (profissional e/ou tabágico), exposição a animais, início e duração da doença, início e duração da corticoterapia inalada e alterações estruturais identificadas por exame imagiológico (TAC torácica). A presença de atopia foi definida pela existência de reactividade cutânea (pápula ≥ 3 mm acima do controlo negativo) a pelo menos um extracto em teste cutâneo por picada a uma série de aeroalergénios representativa da região¹¹.

Análise estatística

Foi efectuado tratamento estatístico dos dados com o programa SPSS® 14.0, efectuando análise de distribuição por frequências, testes de χ^2 para avaliação de relação entre variáveis nominais, teste de Mann-Whitney (grupos in-

MATERIAL AND METHODS

The study included 60 patients (44 female and 16 male, mean age 50.1 ± 13.35 years old – Table I) diagnosed as having bronchial asthma in accordance with the criteria of the American Thoracic Society (ATS)⁹. The asthma was classified as persistent moderate or severe as defined by the asthma classification of the Global Initiative for Asthma (GINA) based on the daily treatment regimen and response to treatment¹. These patients were regularly evaluated in general allergology appointments and were clinically stable, taking double or triple therapy (GINA treatment stage 2 or 3¹). All patients underwent functional respiratory evaluation with basal spirometry, bronchodilation response with inhalation of 200 µg of salbutamol by FEV1 below 80% and/or MEF50 below 60% of the theoretical values¹⁰. Reversibility of bronchial obstruction was established when there was a raise in FEV1 over 12% and 200 ml or a raise in MEF50 over 25% of the basal value¹⁰.

A positive (group 1 – positive bronchodilation test) and negative (group 2 – negative bronchodilation test) group was formed and it was evaluated the possible relationship with parameters such as gender, age, body mass index (BMI) atopic status, rhinitis, inhalatory risk (professional and/or smoking), exposure to animals, onset and duration of disease, initiation and duration of inhaled corticoid and structural abnormalities seen in imaging exams (chest CT scan). Atopic status was defined by the existence of a cutaneous reaction (papule ≥ 3 mm above negative control) to at least one skin prick test reaction to a series of aeroallergens prevalent in the region¹¹.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the software program SPSS® 14.0. A frequency distribution analysis was made; χ^2 tests to evaluate the relationship between nominal variables, the Mann-Whitney test (independent groups)

dependentes) para variáveis numéricas e correlação de Spearman para avaliar as relações entre a função pulmonar e algumas características e parâmetros clínicos da doença. Foi considerado estatisticamente significativo um nível de probabilidade de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Análise dos dados demográficos e clínicos

Os dados demográficos e características clínicas da população estudada encontram-se discriminadas nos Quadros I e 2. Não se verificaram diferenças significativas quanto ao sexo, idade e IMC médio entre os dois grupos. A maioria dos doentes tinha excesso de peso ou era obesa. Os doentes que de-

for numerical variables and the Spearman correlation to evaluate the relationships between lung function and some clinical characteristics and parameters of the disease. A $p < 0.05$ level of probability was considered as statistically significant.

RESULTS

Analysis of the demographic and clinical data

Tables I and II show the demographic and clinical characteristics of the study population. There was no difference as to gender, age and BMI in the two groups. The majority of patients was overweight or obese. Patients with a lesser degree of reversibility had $BMI \geq 30$

Quadro I. Características demográficas e clínicas

Características	Total n=60	Grupo 1 (PBD+) n=27	Grupo 2 (PBD-) n=33	p**
Sexo, fem / mas	44 / 16	22 / 5	22 / 11	0,197
Idade *	50,1 ± 13,35	48,04 ± 11,41	51,79 ± 14,71	0,265
IMC, kg/m ²	28,58 ± 5,18	28,81 ± 5,39	28,39 ± 5,07	0,958
Status atópico, sim / não	36 / 24	18 / 9	18 / 15	0,340
Rinite, sim / não	35 / 25	17 / 10	18 / 15	0,511
Status tabágico, fumador / não fumador	7 / 53	5 / 22	2 / 31	0,138
Risco inalatório profissional, sim / não	22 / 38	11 / 16	11 / 22	0,554
Exposição a animais, sim / não	36 / 24	13 / 14	23 / 10	0,090
Idade de início da doença *	20,92 ± 15,59	19,56 ± 14,05	22,03 ± 16,90	0,670
Duração da doença *	29,18 ± 15,77	28,48 ± 14,98	29,76 ± 16,60	0,766
Idade de início da corticoterapia inalada *	37,80 ± 14,94	33,96 ± 14,91	41,03 ± 14,41	0,112
Duração da corticoterapia inalada *	12,58 ± 7,52	14,30 ± 8,50	11,18 ± 6,43	0,214
Anos sem corticoterapia inalada *	16,95 ± 14,80	14,41 ± 14,07	19,03 ± 15,28	0,225
Alterações imagiológicas, sim / não	28 / 22	17 / 10	21 / 12	0,957

* Média ± desvio-padrão, anos

** p relativo à comparação entre os grupos 1 e 2

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Characteristics	Total n=60	Group 1 (PBD+) n=27	Group 2 (PBD-) n=33	p**
Gen, fem / male	44 / 16	22 / 5	22 / 11	0.197
Age*	50.1 ± 13.35	48.04 ± 11.41	51.79 ± 14.71	0.265
BMI, Kg/m ²	28.58 ± 5.18	28.81 ± 5.39	28.39 ± 5.07	0.958
Atopic status, yes / no	36 / 24	18 / 9	18 / 15	0.340
Rhinitis, yes / no	35 / 25	17 / 10	18 / 15	0.511
Smoker, yes / no	7 / 53	5 / 22	2 / 31	0.138
Professional inhalatory risk, yes / no	22 / 38	11 / 16	11 / 22	0.554
Exposure to animals, yes / no	36 / 24	13 / 14	23 / 10	0.090
Age at onset of disease*	20.92 ± 15.59	19.56 ± 14.05	22.03 ± 16.90	0.670
Duration of disease*	29.18 ± 15.77	28.48 ± 14.98	29.76 ± 16.60	0.766
Age at initiation of inhaled corticotherapy*	37.80 ± 14.94	33.96 ± 14.91	41.03 ± 14.41	0.112
Duration of inhaled corticotherapy*	12.58 ± 7.52	14.30 ± 8.50	11.18 ± 6.43	0.214
Years without inhaled corticotherapy*	16.95 ± 14.80	14.41 ± 14.07	19.03 ± 15.28	0.225
Imaging abnormalities, yes / no	28 / 22	17 / 10	21 / 12	0.957

* Mean ± standard deviation, years

** p relative to comparison between groups 1 and 2

monstraram menor grau de reversibilidade tinham $IMC \geq 30$ kg/m². Igualmente, não se registaram diferenças com significado no que respeita à existência de atopia, rinite e risco inalatório profissional ou tabágico. No entanto, verificou-se que no grupo 2 existia um maior número de doentes com exposição a animais ($p=0,090$). A idade de início da doença, bem como a sua duração, foi em média mais elevada neste grupo. Em ambos os grupos se verificou um pico de incidência da doença antes dos 10 anos e depois dos 18. Quanto à duração, foi na maioria superior a dez anos em ambos os grupos. No que diz respeito ao regime terapêutico diário, todos os doentes se encontravam no degrau dois ou três do GINA¹ no último ano. Vinte e seis doentes (43,3%) cumpriam terapêutica dupla com corticosteroide inalado e broncodilatador de longa acção ou alternativa (grupo 1 – 11; grupo 2 – 15) e 34 doentes (56,7%) terapêutica tripla (grupo 1 – 16; grupo 2 – 18). Dois doentes,

Kg/m². Equally, no significant differences were seen in atopic status, rhinitis, inhalatory risk (professional or smoking status). This notwithstanding, group 2 had a greater number of patients with exposure to animals ($p=0.090$). Mean age at onset of disease along with duration of disease was higher in this group. Both groups had a greater incidence of onset of disease before the age of 10 and after the age of 18. The majority of patients in both groups had had the disease for over ten years. Regarding daily treatment, all patients had been in GINA stages two or three¹ for the last year. Twenty six patients (43.3%) were on double therapy with inhaled corticosteroid and either long acting beta agonist (LABA) or alternative therapy (group 1 – 11; group 2 – 15) and 34 patients (56.7%) were on triple therapy (group 1 – 16; group 2 – 18). Two patients – one from

Quadro 2. Características clínicas (categorias)

	Total n=60	Grupo 1 (PBD+) n=27	Grupo 2 (PBD-) n=33	p*
IMC, kg/m ²				
<18,5 (magro)	0	0	0	0,662
18,5-24,9 (peso normal)	14	6	8	
25,0-29,9 (excesso de peso)	23	12	11	
≥ 30,0 (obesidade) ³¹	23	9	14	
Início da doença, anos				
≤10	25	11	14	0,588
11-18	4	2	2	
19-35	18	10	8	
>35	13	4	9	
Duração da doença, anos				
≤ 10	5	2	3	0,943
11-20	16	8	8	
21-30	12	5	7	
31-40	16	8	8	
> 40	11	4	7	

* p relativo à comparação entre os grupos 1 e 2

Table II. Clinical characteristics (categories)

	Total n=60	Group 1 (PBD+) n=27	Group 2 (PBD-) n=33	p*
BMI, Kg/m ²				
<18.5 (underweight)	0	0	0	0.662
18.5-24.9 (normal weight)	14	6	8	
25.0-29.9 (overweight)	23	12	11	
≥ 30.0 (obese) ³¹	23	9	14	
Onset of disease, years				
≤10	25	11	14	0.588
11-18	4	2	2	
19-35	18	10	8	
>35	13	4	9	
Duration of disease, years				
≤ 10	5	2	3	0.943
11-20	16	8	8	
21-30	12	5	7	
31-40	16	8	8	
> 40	11	4	7	

* p relative to comparison between groups 1 and 2

um em cada grupo tinham corticodependência sistémica. No grupo 2, a corticoterapia inalada foi iniciada em média mais tardiamente e a sua duração inferior à do grupo 1. Uma duração superior da corticoterapia inalada esteve associada à reversibilidade da obstrução brônquica mais frequente ($p=0,031$) (Figura 1). Embora o número médio de anos entre o início da doença e o início da corticoterapia inalada tenha sido superior no grupo 2, esta diferença não foi significativa.

Quanto à avaliação imagiológica, verificou-se em ambos os grupos um número elevado de doentes com alterações, particularmente o espessamento das paredes brônquicas (Figura 2).

each group – had systemic corticodependence. In group 2, mean inhaled corticotherapy was initiated later and its duration shorter than in group 1. A longer duration of inhaled corticotherapy was associated to a more frequent reversibility of bronchial obstruction ($p=0.031$) (Fig. 1). While the mean number of years between disease onset and corticotherapy initiation was higher in group 2, the difference was not significant.

Turning to the imaging evaluation, both groups had a high number of patients with abnormalities, particularly thickening of the bronchial walls (Fig. 2).

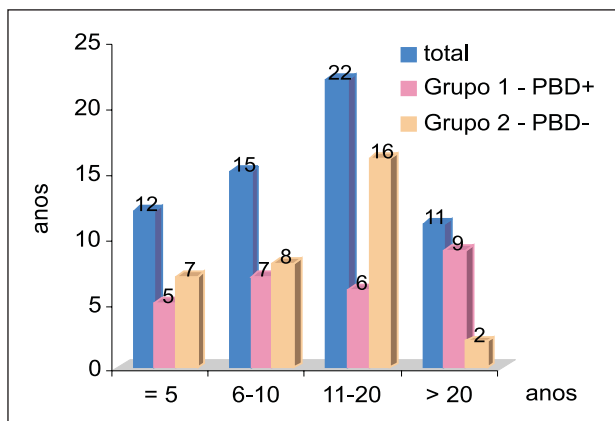


Figura 1. Duração da corticoterapia inalada ($p=0,031$)

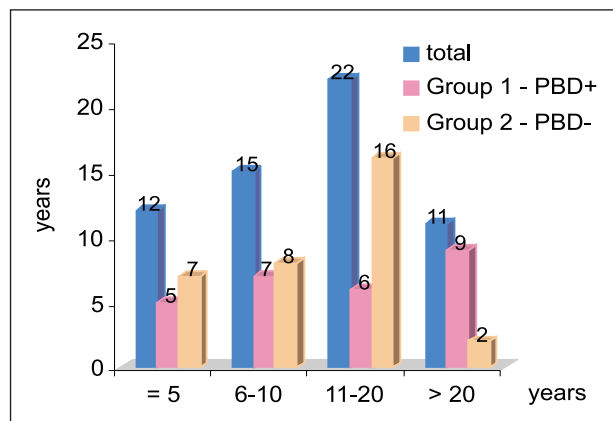


Figure 1. Duration of inhaled corticotherapy ($p=0.031$)

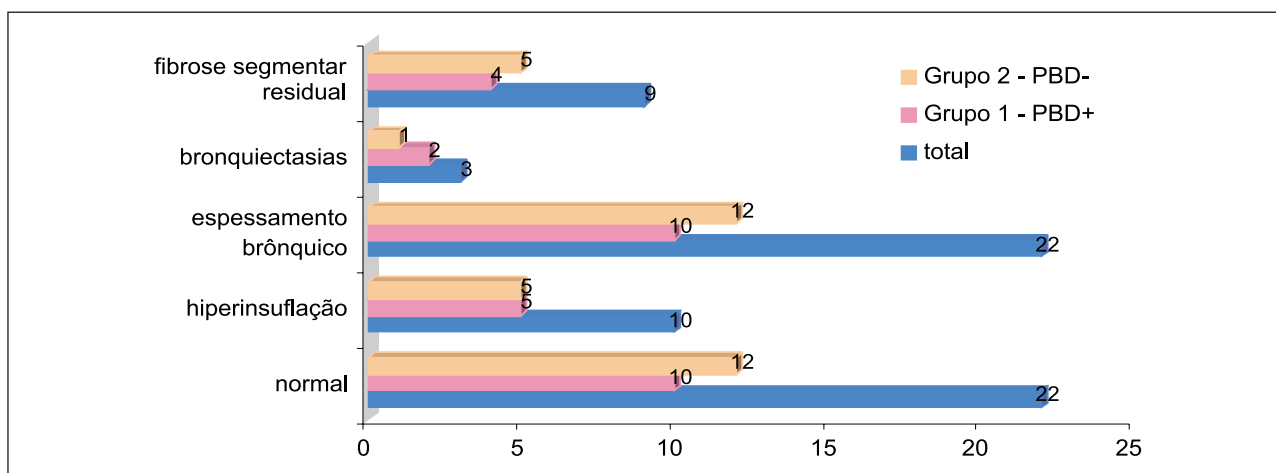


Figura 2. Imagiologia (TAC torácica)

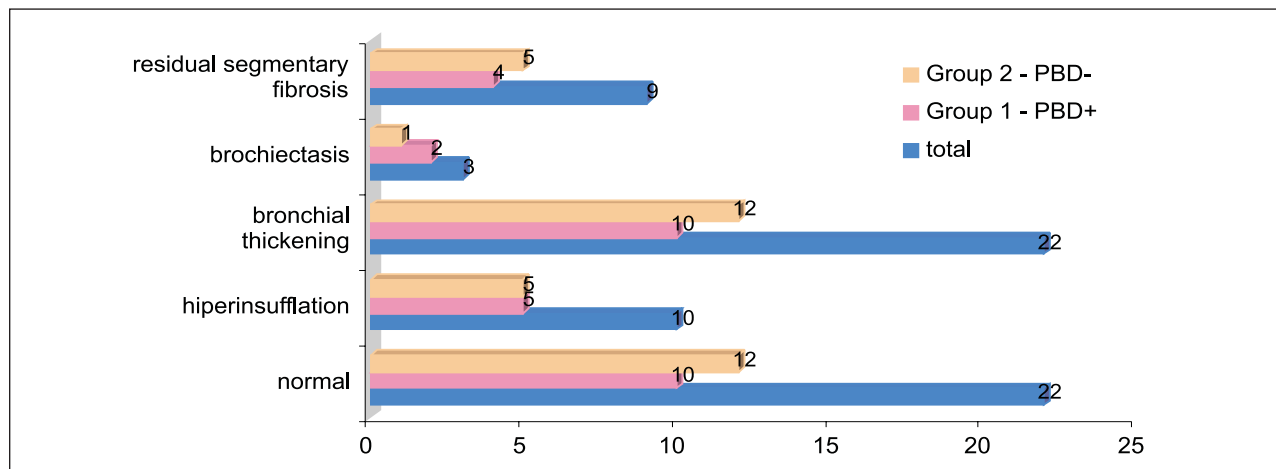


Figure 2. Imaging (Chest CT scan)

Avaliação funcional respiratória

No que respeita à avaliação funcional, os dados médios estão discriminados no Quadro 3. Existiu diferença significativa entre os dois grupos, em relação aos valores médios de variação de VEMS após broncodilatação, quer em valor abso-

Lung function evaluation

The mean data for lung function evaluation are shown in Table III. There was a significant difference between the two groups in the mean values of the FEV1 after bronchodilation, in terms of absolute value, percentage and

Quadro 3. Estudo funcional respiratório

	Total n=60	Grupo 1 (PBD+) n=27	Grupo 2 (PBD-) n=33	p*
VEMS basal, L	2,07 ± 0,7445	2,00 ± 0,56	2,14 ± 0,87	–
%	82,40 ± 17,32	80,23 ± 16,62	84,17 ± 17,93	-0,342
Δ VEMS PBD, L	0,145 ± 0,1186	0,242 ± 0,096	0,065 ± 0,0622	<0,0001
%	7,18 ± 6,03	12,28 ± 4,43	2,99 ± 3,33	<0,0001
DEM50 basal, L/s	1,63 ± 0,7329	1,59 ± 0,6538	1,65 ± 0,8009	–
%	40,85 ± 15,82	40,57 ± 15,99	41,08 ± 15,91	-0,795
Δ DEM50 PBD, %	16,46 ± 17,92	29,57 ± 15,90	5,73 ± 11,08	<0,0001
Resistência basal, KPa/L/s	0,48 ± 0,2738	0,51 ± 0,2875	0,45 ± 0,2644	–
%	153,66 ± 85,22	159,07 ± 82,39	149,24 ± 88,49	-0,598
Δ Resistência PBD, %	- 18,71 ± 18,25	- 18,10 ± 19,14	- 19,21 ± 17,77	0,929
VR basal, L	2,09 ± 0,5546	2,07 ± 0,42,41	2,11 ± 0,6482	–
%	124,21 ± 30,34	129,18 ± 33,46	120,14 ± 27,38	-0,243
Δ VR PBD, %	- 8,84 ± 10,96	- 10, 89 ± 12,75	- 7,16 ± 9,10	0,334

Δ – variação

* p relativo à comparação entre os grupos 1 e 2

Table III. Lung function study

	Total n=60	Group 1 (PBD+) n=27	Group 2 (PBD-) n=33	p*
Basal FEV1, L %	2.07 ± 0.7445 82.40 ± 17.32	2.00 ± 0.56 80.23 ± 16.62	2.14 ± 0.87 84.17 ± 17.93	– -0.342
Δ FEV1 PBD, L %	0.145 ± 0.1186 7.18 ± 6.03	0.242 ± 0.096 12.28 ± 4.43	0.065 ± 0.0622 2.99 ± 3.33	<0.0001 <0.0001
Basal DEM50, L/s %	1.63 ± 0.7329 40.85 ± 15.82	1.59 ± 0.6538 40.57 ± 15.99	1.65 ± 0.8009 41.08 ± 15.91	– -0.795
Δ MEF50 PBD, %	16.46 ± 17.92	29.57 ± 15.90	5.73 ± 11.08	<0.0001
Basal resistance, KPa/L/s %	0.48 ± 0.2738 153.66 ± 85.22	0.51 ± 0.2875 159.07 ± 82.39	0.45 ± 0.2644 149.24 ± 88.49	– -0.598
Δ resistance PBD, %	- 18.71 ± 18.25	- 18.10 ± 19.14	- 19.21 ± 17.77	0.929
Basal RV, L %	2.09 ± 0.5546 124.21 ± 30.34	2.07 ± 0.4241 129.18 ± 33.46	2.11 ± 0.6482 120.14 ± 27.38	– -0.243
Δ RV PBD, %	- 8.84 ± 10.96	- 10.89 ± 12.75	- 7.16 ± 9.10	0.334

Δ – variation

* p relative to comparison between groups 1 and 2

luto, quer em percentagem e em relação à variação de DEM50 em percentagem pós-broncodilatação. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos valores basais de VEMS, DEM50, resistência e volume residual (VR), bem como em relação à variação da resistência das vias aéreas e do volume residual após broncodilatação.

Análise das correlações

Verificou-se que no grupo 1 a variação do VEMS (%) se correlacionou inversamente com a idade de início da doença ($r_s = -0,626$, $p < 0,0001$) (Figura 3a) e a idade de início do corticosteróide inalado ($r_s = -0,415$; $p = 0,031$) (Figura 3c) e positivamente com a duração da doença ($r_s = 0,442$; $p = 0,021$) (Figura 3b). O VR basal (%) correlacionou-se positivamente com a duração da doença ($r_s = 0,373$; $p = 0,033$) (Figura 3d). No grupo 2, estes parâmetros não se correlacionaram.

Finalmente, não se verificou existir qualquer correlação com significado entre o VEMS, o DEM50, a variação do

relation to the MEF50 in post bronchodilation percentage. There were no significant differences between the two groups in the basal values of FEV1, MEF50, resistance and residual volume (VR) or in relation to the variance of airways resistance and the residual volume after bronchodilation.

Correlation analysis

The FEV1 variation (%) in group 1 showed an inverse correlation with age at onset of disease ($r_s = -0.626$, $p < 0.0001$) (Figure 3a) and age at initiation of inhaled corticosteroid ($r_s = -0.415$; $p = 0.031$) (Figure 3c) and a positive correlation with the duration of the disease ($r_s = 0.442$; $p = 0.021$) (Figure 3b). Basal RV (%) correlated positively with the duration of the disease ($r_s = 0.373$; $p = 0.033$) (Figure 3d). These parameters did not correlate in group 2.

Finally, there was no significant correlation between FEV1, MEF50, MEF50 variation, resistance and

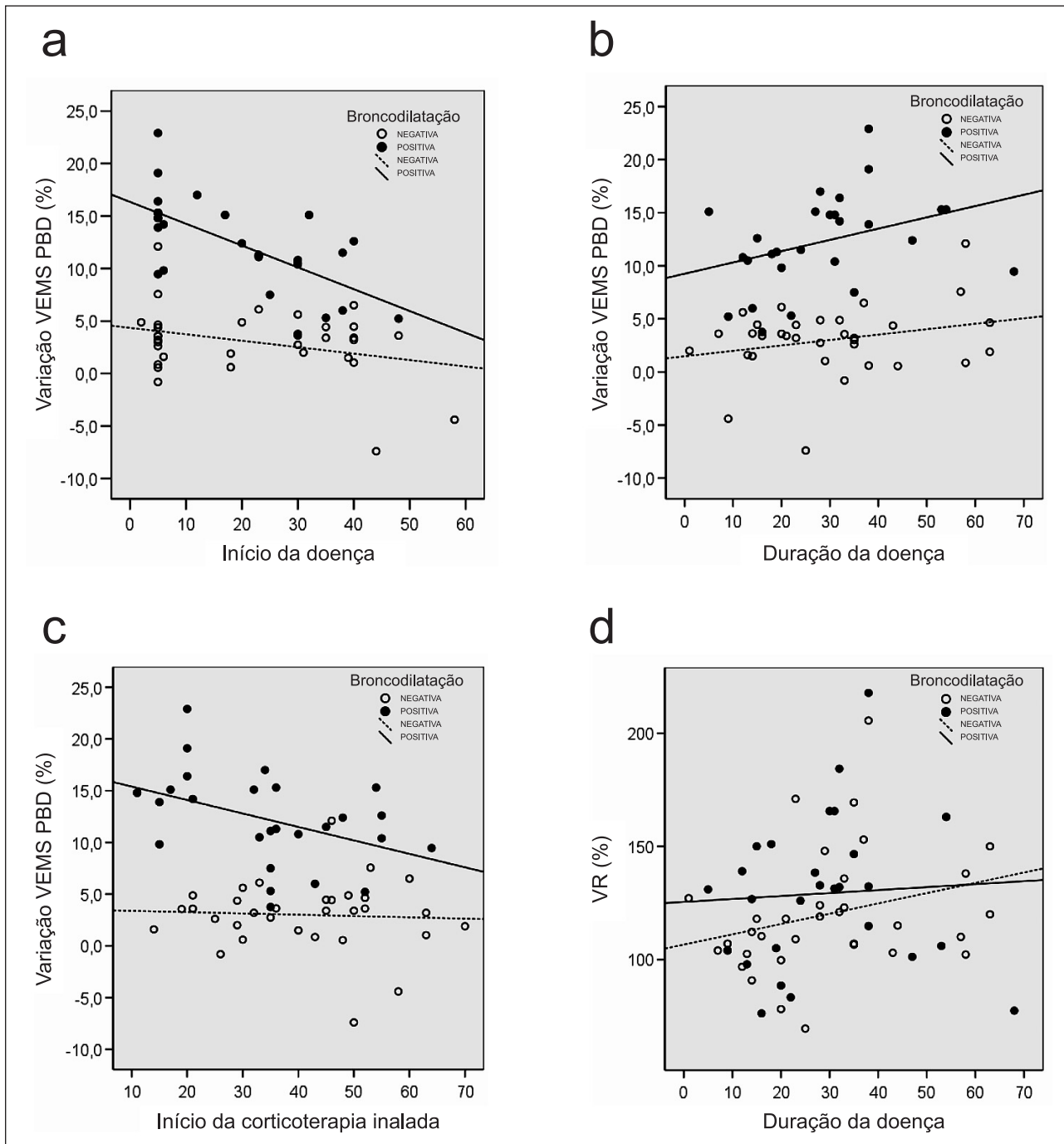


Figura 3. a. Correlação entre a variação do VEMS (%) e a idade de início da doença. Grupo 1 (PBD+ ●) $r_s = -0,626^*$, $p < 0,0001$; grupo 2 (PBD- ○) $r_s = -0,149$; $p = 0,409$ b. Correlação entre a variação do VEMS (%) e a duração da doença. Grupo 1 (PBD+ ●) $r_s = 0,442$; $p = 0,021$; grupo 2 (PBD- ○) $r_s = 0,056$; $p = 0,758$ c. Correlação entre a variação do VEMS (%) e a idade de início da corticoterapia inalada. Grupo 1 (PBD+ ●) $r_s = -0,415$; $p = 0,031$; grupo 2 (PBD- ○) $r_s = 0,023$; $p = 0,899$ d. Correlação entre o VR (%) e a duração da doença. Grupo 1 (PBD+ ●) $r_s = 0,170$; $p = 0,396$; grupo 2 (PBD- ○) $r_s = 0,373$; $p = 0,033$

* Correlação significativa para nível 0,01

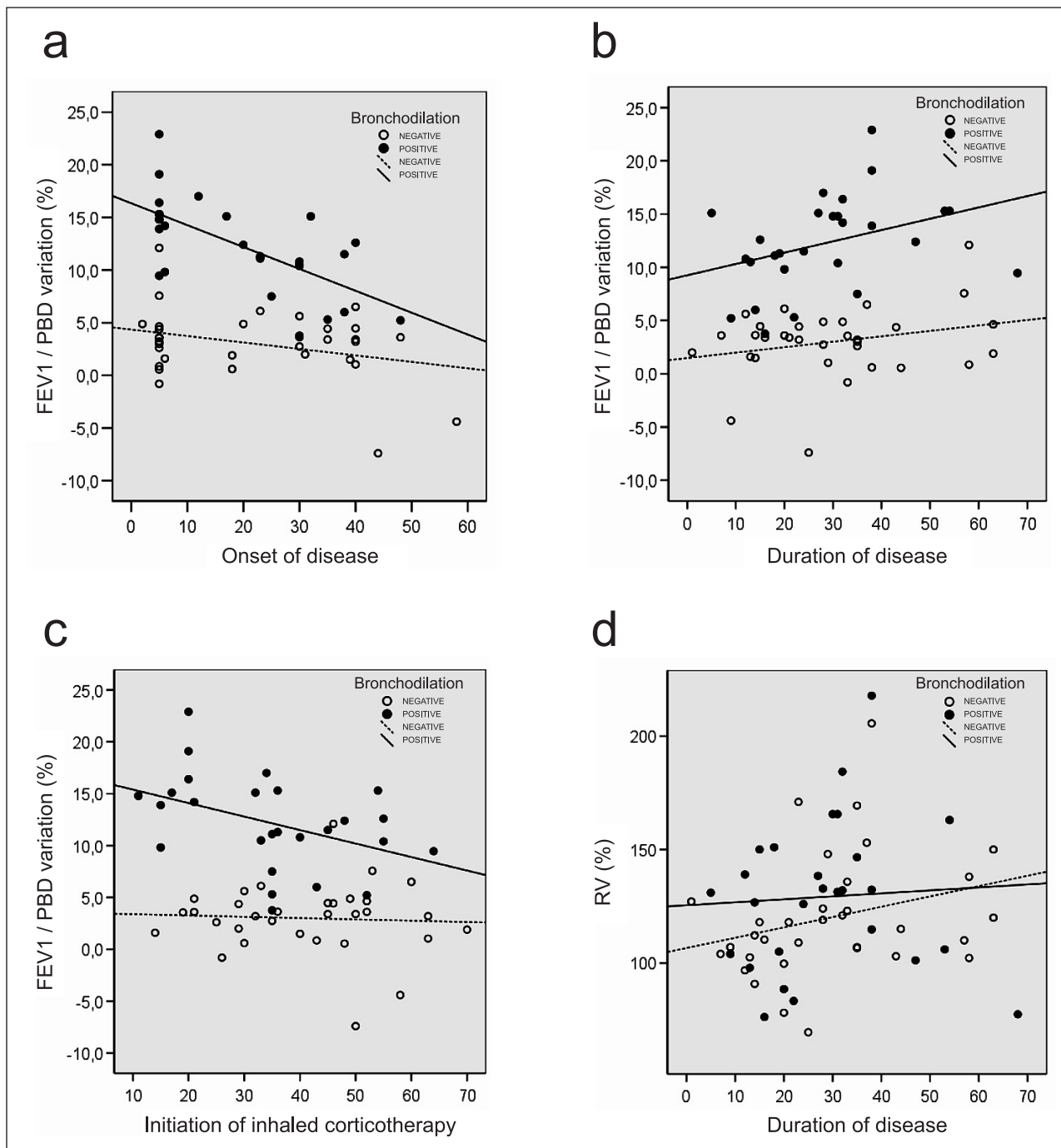


Figure 3. a. Correlation between variation in FEV1 (%) and age at onset of disease. Group 1 (PBD+ ●) $r_s = -0.626^*$, $p < 0.0001$; group 2 (PBD- ○) $r_s = -0.149$; $p = 0.409$ b. Correlation between variation in FEV1 (%) and duration of disease. Group 1 (PBD+ ●) $r_s = 0.442$; $p = 0.021$; group 2 (PBD- ○) $r_s = 0.056$; $p = 0.758$ c. Correlation between variation in FEV1 (%) and age at initiation of inhaled corticotherapy. Group 1 (PBD+ ●) $r_s = -0.415$; $p = 0.031$; group 2 (PBD- ○) $r_s = 0.023$; $p = 0.899$ d. Correlation between RV (%) and duration of disease. Group 1 (PBD+ ●) $r_s = 0.170$; $p = 0.396$; group 2 (PBD- ○) $r_s = 0.373$; $p = 0.033$

* Correlation significant for level 0.01

DEM50, da resistência e do VR com o início e duração da doença e da corticoterapia inalada, a idade e o IMC em ambos os grupos.

DISCUSSÃO

Vários trabalhos têm sido realizados para avaliação dos factores que possam estar implicados na génese da obstrução irreversível das vias aéreas desde a infância até à idade adulta. Vários parâmetros analisados no presente estudo não mostraram qualquer relação com o desenvolvimento dessa anomalia, nomeadamente o sexo, a idade, bem como o IMC. No entanto, os doentes que demonstraram menor grau de reversibilidade tinham $IMC \geq 30$ kg/m², o que pode ser explicado, além de outros factores, pelas consequências mecânicas que a obesidade pode ter na função respiratória¹². Quanto à idade, alguns estudos indicam que os doentes mais idosos podem ter mais frequentemente obstrução “fixa”, decorrente do processo fisiológico de envelhecimento (como perda do suporte elástico das vias aéreas, hiperinsuflação ou perda relativa da força muscular) influenciando em alguma extensão estruturas e funções. Adicionalmente, a redução do número e actividade dos receptores para os broncodilatadores, ou ambos, no músculo liso pode afectar a resposta ao tratamento^{13,14}. No presente estudo, encarando a idade como factor isolado, esta relação não se pôde verificar.

A atopia não parece ser importante para o desenvolvimento de alterações obstrutivas irreversíveis nas vias aéreas. A rinite constitui uma patologia concomitante na grande maioria dos doentes com asma¹⁵ e, como tal, também não mostrou ser um factor importante para o desenvolvimento dessas alterações.

O fumo do tabaco e o risco inalatório profissional, factores importantes para o desenvolvimento da obstrução “fixa” das vias aéreas¹³, não mostraram ter influência neste estudo. De facto, os dois grupos são bastantes homogéneos nestes parâmetros e a maioria dos doentes não revelou carga tabágica, pelo que não será um factor de risco impor-

RV with the onset and duration of disease and inhaled corticotherapy, age and BMI in either group.

DISCUSSION

There have been several studies evaluating the factors which may play a part in the genesis of irreversible obstruction of the airways from childhood to adult age. The several parameters analysed in this study did not show any relationship to development of this anomaly, particularly gender, age and BMI. This notwithstanding, patients with a lesser degree of reversibility had $BMI \geq 30$ Kg/m² which may be explained – apart from other factors – by the mechanical consequences that obesity can have on lung function¹². Regarding age, some studies show that older patients can have more frequent ‘fixed’ obstruction, a part of the physiological process of aging with its resulting loss of elasticity of the airways, hyperinsufflation or relative loss of muscular strength. This may impact on structures and functions. In addition, a reduction in the number and/or the activity of bronchodilator receptors in the smooth muscle can affect response to treatment^{13,14}. In our study, taking age as an isolated factor, this relationship could not be verified.

Atopic status does not seem to be important for the progression of irreversible obstructive abnormalities of the airways. Rhinitis is a concomitant pathology in the greater part of asthma patients¹⁵ and as such is also not an important factor for the development of these abnormalities.

Smoking and professional inhalatory risk, important contributory factors to the development of ‘fixed’ obstruction of the airways¹³, did not bring influence to bear in our study. The two groups were very homogeneous in these parameters and the majority of the patients were non-smokers, meaning that this was not a weighty risk factor in the ‘fixed’ obstruction which differentiated the two groups. Group 2 contained a greater number of pa-

tante na obstrução “fixa” que diferencia os dois grupos. No grupo 2 verificou-se que existia um maior número de doentes com exposição a animais, mas sem significado.

Embora vários factores de risco para a actividade da doença desde a infância até à idade adulta tenham sido descritos na literatura, apenas alguns estudos prospectivos identificaram esses factores relacionados com o desenvolvimento de obstrução irreversível das vias aéreas em doentes com asma, nomeadamente a idade de início¹⁶, a duração¹⁷ e a gravidade da doença.^{13,18-20}

No presente estudo, a idade de início da doença, bem como a sua duração, foi em média mais elevada no grupo 2. Em ambos os grupos se verificou um pico de incidência antes dos 10 anos e depois dos 18 anos, como está descrito. Quanto à duração, foi na maioria superior a dez anos. Os grupos eram à partida homogéneos no que respeita à gravidade da doença, pelo que não se podem tirar ilações relativas a este item.

A corticoterapia inalada é outro factor frequentemente mencionado na literatura como preventivo da irreversibilidade da obstrução. Selroos e col. sugerem que o início precoce da corticoterapia inalada em doentes com asma pode evitar o desenvolvimento da obstrução crónica das vias aéreas²¹. Vonk e col. sugerem mesmo que a obstrução irreversível das vias aéreas é provocada mais frequentemente pelo atraso no início do tratamento do que por uma maior duração da doença²². Existem, no entanto, autores que afirmam que os corticosteróides inalados nem sempre são a panaceia para o decréscimo da função pulmonar associado à asma.^{23,24}

Num estudo em adultos jovens com asma na infância, Limb e col. puderam verificar que resultados espirométricos anormais foram associados a uma duração superior da doença. Além disso, verificou-se uma correlação positiva entre os resultados espirométricos observados na infância e na idade adulta. Muitos adultos com história de asma alérgica moderada a grave na infância têm défices funcionais respiratórios irreversíveis². A aparente resistência aos corticosteróides nestes doentes pode sugerir a presença de alterações estruturais pós-inflamatórias². Alguns estudos sugerem que a função respiratória nem sem-

tients with exposure to animals, but this difference was not significant.

While several risk factors for the activity of the disease from childhood to adult age have been documented in the literature, only a few prospective studies identify the factors conditioning progress of irreversible impairment of the airways in asthma patients, particularly age at onset¹⁶, duration¹⁷ and severity of the disease.^{13,18-20}

In our study, mean age at disease onset and duration of disease was higher in group 2. In both groups the peak incidence was before the age of ten and after the age of 18, as described. Turning to duration, for the greater part this was of over ten years. Groups were homogeneous in terms of severity of disease, meaning no conclusions can be drawn over this element.

Inhaled corticotherapy is another factor frequently documented in the literature as preventing the irreversibility of obstruction. Selroos *et al* suggest that early intervention with inhaled corticotherapy in asthma patients could prevent the progress of chronic obstruction of the airways²¹. Vonk *et al* similarly suggest that irreversible obstruction of the airways is most frequently caused by delay in initiating treatment, which prolongs the disease²². Some authors, however, say that inhaled corticosteroids are not always the cure-all for asthma-associated decreased lung function.^{23,24}

In a study of young adults with childhood asthma, Limb *et al* saw that abnormal spirometry results were associated to a longer duration of disease and saw a positive correlation between spirometry results observed in childhood and in adult age. Many adults with a childhood history of moderate to severe allergic asthma have irreversible lung function changes². These patients' seeming resistance to corticosteroids could suggest the presence of post-inflammatory structural abnormalities². Some studies suggest that lung function is not always correlated with the extent of the histopathologic abnormalities^{25,26}. In the group with irreversible airways obstruction, mean inhaled corticotherapy was initiated

pre se correlaciona com a extensão das alterações histopatológicas^{25,26}. No grupo com irreversibilidade da obstrução das vias aéreas, a corticoterapia inalada foi iniciada em média mais tardiamente e a sua duração foi inferior à do grupo 1. Uma duração superior da corticoterapia inalada verificada no grupo 1 esteve associada à reversibilidade da obstrução brônquica mais frequente ($p=0,031$).

As alterações de remodelação podem ter tradução imagiológica, sendo possível actualmente a visualização de alterações de muito pequenas dimensões com recurso a TAC de alta resolução.^{17,27,28} No presente estudo, ocorrem alterações imagiológicas frequentemente em ambos os grupos, mas sem diferenças significativas. Provavelmente, alterações mais microscópicas que conduzem a irreversibilidade da obstrução brônquica não têm tradução imagiológica na resolução usada na rotina.

As alterações funcionais respiratórias em condições basais não diferiram significativamente entre os dois grupos. Nos doentes do grupo 1, verificou-se uma maior variação de VEMS nos que iniciaram a doença e a corticoterapia inalada em idades mais jovens. A variação de VEMS foi igualmente superior em doentes com maior duração de doença. De facto, no grupo 1, a média de idade de início da doença e sua duração, bem como a média de idade de início da corticoterapia inalada foi inferior à do grupo 2, mas a duração do tratamento foi em média superior. Estes dados, interpretados em conjunto, podem indicar que um início precoce da corticoterapia inalada em doentes com início precoce da doença pode evitar ou minorar o aparecimento de alterações irreversíveis das vias aéreas. Com o envelhecimento, existem outros factores que contribuem para uma diminuição da função respiratória e que, em conjunto com as alterações inflamatórias da asma, contribuem para a irreversibilidade das alterações obstrutivas. Neste estudo verifica-se que o grupo 2 é em média mais idoso do que o grupo 1. O facto de o VR se correlacionar positivamente com a duração da doença no grupo 2 é indicador de que as alterações obstrutivas irreversíveis condicionam fenómenos de encarceramento aéreo que têm tendência a aumentar ao longo da evolução da doença.

later and its duration shorter than in group 1. The longer duration of inhaled corticotherapy seen in group 1 was associated to a more frequent reversibility of bronchial obstruction ($p=0.031$).

The remodeling abnormalities can be reflected in imaging as it is currently possible to see very small scale abnormalities using high resolution CT scan.^{17,27,28} In this study, there were frequent imaging abnormalities in both groups, but without significant differences. However, it is probable that microscopic abnormalities which lead to irreversible bronchial obstruction cannot be seen in the resolution of imaging used in daily routine.

Basal lung function abnormalities did not differ significantly between the two groups. Among patients in group 1 a greater variation in FEV1 was seen in those with onset of disease and initiation of inhaled corticotherapy at younger ages. FEV1 variation was equally higher in patients with a longer duration of disease. In group 1, the mean age on disease onset, its duration and mean age on initiating inhaled corticotherapy was lower than in group 2, while the mean duration of treatment was higher. This data taken together could indicate that initiation of inhaled corticotherapy in patients with early onset of disease could avoid or minimise the appearance of irreversible abnormalities of the airways. Age brings further factors which contribute to a decrease in lung function and which together with the inflammatory abnormalities of asthma contribute to the irreversibility of the obstructive abnormalities. In this study, it could be seen that the mean age of group 2 was older than that of group 1. The fact that the RV positively correlated with the duration of the disease in group 2 is an indication that the irreversible obstructive abnormalities condition airways-restricting phenomena which tend to increase as the disease progresses.

The development of irreversible obstruction of the airways is most probably a multifactorial process which

O desenvolvimento de obstrução irreversível das vias aéreas é provavelmente um processo multifactorial que varia de indivíduo para indivíduo com interferência de factores genéticos e exposição precoce^{29,30}. No entanto, o início precoce da doença e a rápida implementação e manutenção de corticoterapia inalada parecem ser os factores mais relevantes na prevenção do aparecimento de lesões irreversíveis e na manutenção a longo prazo de uma função ventilatória normal.

varies from case to case and is conditioned by genetic factors and early exposure^{29,30}. Early onset of the disease and rapid intervention with and maintenance of inhaled corticotherapy seem to be the most significant factors in the prevention of irreversible lesions and the long term maintenance of a normal ventilatory function.

Correspondência para / Correspondence to:

Dra. Eunice Magalhães

Serviço de Pneumologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota pinto

3000-075 Coimbra

e-mail: eunice.maga@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995. GINA Workshop Report (Updated 2005). Available on: <http://www.ginasthma.org>.
2. Limb SL, Brown KC, Wood RA, Wise RA, Eggleston PA, Tonascia J, Adkinson Jr NF. Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1213-19.
3. Elias JA. Airway remodeling in asthma. Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S168-71.
4. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen J. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med* 1998; 339:1194-200.
5. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.
6. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:1209-18.
7. McFadden ER Jr. Natural history of chronic asthma and its long-term effects on pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S535-S539.
8. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13:904-18.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 36:225-44.
10. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
11. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(14 Suppl):48-82.
12. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:185-93.
13. Bellia V, Cibella F, Cuttitta G, Scichilone N, Mancuso G, Vignola AM, Bonsignore G. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. *Chest* 1998; 114:1336-42.
14. Bellia V, Cuttitta G, Cibella F, Vignola AM, Crescimanno G, D'Accardi P, Catalano F, Bonsignore G. Effect of ageing on peak expiratory flow variability and nocturnal exacerbations in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:1803-8.
15. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl):S147-334.
16. Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:744-8.
17. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24:122-8.
18. Hudon C, Turcotte H, Laviolette M, Carrier G, Boulet LP. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:195-202.
19. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39:131-6.

20. Finucane KE, Greville HW, Brown PJ. Irreversible airflow obstruction. Evolution in asthma. *Med J Aust* 1985; 142:602-4.
21. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, Riska H. Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108:1228-34.
22. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of follow up coefficient in patients with asthma after 26 years of irreversible airflow limitation and reduced transfer. *Thorax* 2003; 58:322-7.
23. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y, Ohlsson SV, *et al.* Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-6.
24. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ. Progression of asthma measured by lung function in the Childhood Asthma Management Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:234-41.
25. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Kalpalatha K, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:78-82.
26. Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, Spahn JD. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003; 124:32-41.
27. Mitsunobu F, Tanizaki Y. The use of computed tomography to assess asthma severity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:85-90.
28. Laurent F, Vatrabe B, Raheison C, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol* 2000; 10:1404-10.
29. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, *et al.* Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418:426-30.
30. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(Suppl):S799-804.
31. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series No. 894. Geneva, Switzerland:WHO; 2000.