

INFLUÊNCIA DA IDADE E DA OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA

Na Resposta Broncodilatadora em Idosos

Cláudia Chaves LOUREIRO

RESUMO

Introdução: A resposta broncodilatadora (BD) pode ser influenciada pela limitação ao fluxo aéreo, pela idade e pela genética. Estudos diversos têm mostrado um aumento dessa resposta face ao maior grau de obstrução da via aérea, e uma variação com a idade e com determinados polimorfismos genéticos dos receptores β -adrenérgicos.

Objectivo: Correlacionar a limitação ao fluxo aéreo (VEMS, CVF, CI, VR) com a resposta BD, a beta-miméticos (salbutamol (s)) e a anticolinérgicos (brometo de ipratropium (b)), num grupo de idosos com diagnóstico de asma.

Métodos: Submeteu-se um grupo de doze indivíduos idosos (>65 anos) com asma brônquica a avaliação funcional ventilatória basal, seguida de prova de broncodilatação, em dois dias consecutivos (num dia com s e no seguinte com b). Os indivíduos estavam em período intercrise e sem medicação anti-asmática nas 24h anteriores.

A pletismografia e a espirometria foram realizadas usando as técnicas standard e segundo critérios de reprodutibilidade da *American Thoracic Society (ATS) /European Respiratory Society (ERS)* de 2005.

Todos os estudos foram realizados no mesmo equipamento (Master Screen Body Jaeger, LabManager versão 4.60H).

A análise estatística foi realizada usando o programa de software SPSS for Windows, versão 15.01.

As correlações entre parâmetros ventilatórios foram estabelecidas usando o coeficiente de *Pearson* (valor r).

Resultados: As correlações da resposta BD, com os parâmetros funcionais ventilatórios basais avaliados, variaram com o fármaco utilizado, tendo sido mais frequentes após b:

- A resposta de VEMS foi tanto maior quanto menor foram os valores de CI/CPT basal, apenas após inalação com b;
- A resposta da CVF foi tanto maior quanto menor foram os valores de CI/CPT basal e quanto maiores os valores de VR/CPT basal, apenas após inalação com b;
- A resposta de CI/CPT foi tanto maior quanto piores os seus valores de base, apenas após inalação com b;
- A resposta de VR/CPT foi tanto melhor quanto piores os seus valores de base, após inalação de s e b.

Conclusões: As correlações encontradas sugerem haver dependência entre a limitação ao fluxo aéreo e a maior resposta BD a b, que assumiu relevância nas respostas relacionadas com a variação de VR basal.

Pode avançar-se, como explicação, a provável concorrência de outras variáveis para o grau de resposta BD no uso de beta-miméticos, nomeadamente os polimorfismos genéticos. Recentemente, foi descrito em alguns estudos que, quando se substituiu a terapêutica beta-adrenérgica pela anticolinérgica em homozigotos Arg/Arg, há aumento de resposta BD.

C.C.L.: Serviço de Pneumologia.
Hospitais da Universidade de
Coimbra. Coimbra. Portugal.

© 2011 CELOM

SUMMARY

INFLUENCE OF AGE AND BRONCHIAL OBSTRUCTION

On the Elderly Bronchodilation Response

Introduction: Bronchodilator response may be influenced by airway flow limitation, age and genetics. Evidence has shown that this response increases with higher levels of airway obstruction and is altered with age and presence of specific genetic polymorphisms of the β_2 adrenergic receptors.

Aim: Correlate the airway flow limitation (FEV1, FVC, IC, RV) with the bronchodilation response, to β -adrenergics (salbutamol (s)) and to anticholinergics (ipratropium bromide (b)), in a group of elderly people with diagnosed asthma,

Methods: We submitted a group of twelve aged individuals (>65Y), with diagnosed asthma, to a basal ventilatory lung function evaluation, followed by a bronchodilation test, in two consecutive days (in one day using s, in the other using b).

They were submitted to a functional ventilatory evaluation followed by a bronchodilator test (one day with s, other day with b). The individuals were in a stable period, without anti-asthmatic medication in the previous 24 hours. Plethysmography and spirometry followed ATS/ERS 2005 criteria. Statistic analysis used SPSS for Windows. Correlations were established using the Pearson coefficient (r value).

Results: The bronchodilation response after b correlated best, with basal ventilatory evaluated parameters, than bronchodilation response after s.

- The FEV1 response increased as lower were the basal IC/TLC values, only after b;
- The FVC response was increased as lower were the basal IC/TLC values and as higher were basal RV/TLC values, only after b;
- The IC/TLC response increased as lower were basal IC/TLC values, only after b;
- For both b and s, the RV/TLC responses increased as lower were basal VR/TLC values.

Conclusions: The found correlations point out the relation of increased airway flow limitation and better bronchodilation response to b, which assumed importance to the responses related with the RV basal variation.

The responses to s didn't show such a grade of dependence. That might be explained by the probable concurrence of other variables for the grade of bronchodilation response to the β -adrenergics. The existence of genetic polymorphisms of ADRB2 gene, already described in the literature, show an increasing in bronchodilation response of Arg/Arg homozygotes when β -adrenergic therapeutic is replaced for the anticholinergic one.

INTRODUÇÃO

É sabido, que a variação individual da resposta broncodilatadora pode ser determinada, entre outros, por factores como a limitação ao fluxo aéreo¹, a idade² e a genética³.

As alterações clínicas mais importantes relacionadas com o envelhecimento pulmonar, até agora encontradas, são as alterações funcionais. Na vertente ventilatória, as variações predominantes decorrem das alterações estruturais da parede torácica, dos músculos respiratórios e do parênquima pulmonar, considerando-se:

1) a alteração da mobilidade da parede torácica (devida à acentuação da cifose dorsal, consequente à diminuição dos espaços intervertebrais e à osteoporose, e ao aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, pela calcificação das cartilagens intercostais e pela anquilose das articulações costovertebrais)⁴;

2) a diminuição da força dos músculos respiratórios levando à diminuição da capacidade inspiratória e

expiratória máximas⁵;

3) as alterações do parênquima pulmonar condicionantes da diminuição da elastic recoil, que se devem à dilatação dos bronquíolos respiratórios, dos canais alveolares e dos espaços alveolares, e à redução da superfície alveolar (2,7 m²/década)^{6,7}.

Assim, com o envelhecimento, constata-se uma diminuição gradual da função respiratória, expressa pela diminuição de parâmetros como o VEMS e a CVF. Em estudos feitos na população Europeia de idosos, o valor médio de IT, encontrado para a faixa dos 65 anos é de 80% para o sexo masculino e de 79% para o sexo feminino, com um decréscimo gradual até aos 85 anos⁸.

Por outro lado, no idoso, o equilíbrio dos sistemas nervoso simpático e parassimpático está alterado: enquanto o reflexo broncoconstrictor de origem colinérgica se encontra preservado ou até aumentado, existe, com a idade, uma diminuição da resposta dos receptores β -adrenérgicos nas vias aéreas⁹. Esse declínio de função do sistema nervoso autónomo é consistente

com a generalizada diminuição de função do sistema nervoso somático periférico.

Aliás, foi já demonstrado existir reduzida resposta β -adrenérgica com o envelhecimento (há diminuição da afinidade dos receptores apesar de se manter normal a sua densidade). Para além disso, os processos pós-receptor estão também alterados no envelhecimento: a produção do AMP cíclico por vias independentes da resposta β -adrenérgica está diminuída, havendo estudos que mostram um declínio de resposta broncodilatadora aos β -adrenérgicos, com a idade¹⁰⁻¹².

Influenciados por um estudo recente, que avaliou a limitação ao fluxo aéreo como factor implicado na resposta broncodilatadora de doentes com DPOC (não asmática)¹³, e que concluiu haver correlação entre o valor do VEMS basal e a resposta à inalação com salbutamol+brometo de ipratrópio, restava esclarecer se, nos idosos, esta correlação se mantém para cada um dos fármacos isoladamente.

OBJECTIVO

Sabendo-se que a limitação basal ao fluxo aéreo é factor condicionante da resposta broncodilatadora, pretendeu-se avaliar, nos idosos, se o uso de um anticolinérgico ou de um beta-mimético fazem variar esse grau de resposta. Para tal, estudaram-se:

- a correlação dos valores dos parâmetros ventilatórios (VEMS, CFV, VR/CPT e CI/CPT), antes e após a inalação com o fármaco **b**;

- a correlação dos valores dos parâmetros ventilatórios (VEMS, CFV, VR/CPT e CI/CPT), antes e após a inalação com o fármaco **s**.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudou-se um grupo idosos com asma brônquica, que compreendeu a avaliação da função ventilatória em dois momentos: basal e após administração de broncodilatadores de curta acção (num dia de agonistas β 2-adrenérgicos e noutro de anticolinérgicos).

Dadas as características específicas da população em estudo, todos os indivíduos foram submetidos a doseamento de potássio sérico (K⁺). (É sabido que o salbutamol provoca o deslocamento celular de potássio com conseqüente hipocaliémia, podendo levar a instabilidade cardíaca, mais provável na população idosa. A sua alteração foi critério de exclusão).

Os indivíduos foram ainda submetidos a avaliação da capacidade cognitiva, com o Mini Mental State (MMS), e do estado de depressão com a Escala de Depressão Geriátrica (EDG) (para detectar factores eventualmente condicionantes da melhor colaboração).

Estudo da função respiratória

A pletismografia e a espirometria foram realizadas usando as técnicas *standard* e segundo critérios de reprodutibilidade da American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) de 2005 (14).

Todos os estudos foram realizados no mesmo equipamento, no Laboratório da Unidade de Fisiopatologia e Função Respiratória do Departamento de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por Técnicas de Cardiopneumologia, e por nós assistidos e visionados.

O aparelho utilizado foi um *Master Screen Body Jaeger; LabManager versão 4.60H*, e os valores espirométricos obtidos foram expressos em litros (L) e em percentagem (%), com referência aos valores teóricos previstos.

Os indivíduos, todos em período intercrise, foram submetidos a avaliação funcional ventilatória basal, seguida de prova de broncodilatação, em dois dias consecutivos (num dia com (**s**) e noutro com (**b**)). A variação da hora de avaliação respeitou o ritmo circadiano e foi de ± 2 horas, sem ingestão alimentar ou esforço físico nas duas horas precedentes à realização do exame.

Protocolo de Broncodilatação

Todos os indivíduos foram submetidos ao seguinte protocolo:

- utilização de câmara expansora (Aerochamber®) para administração de **s** e de **b** pressurizados, para inalação;

- no primeiro dia, avaliação da função ventilatória basal, seguida da administração de 200 μ g de **s**, fez-se avaliação da função respiratória após 15 minutos. Quando a prova foi negativa, fez-se nova administração de 200 μ g de **s**, com avaliação da função respiratória após 10 minutos;

- no dia seguinte, avaliação da função ventilatória basal, seguida da administração de 40 μ g de **b**, com avaliação da função respiratória aos 30 minutos.

Consideraram-se como prova positiva de broncodilatação os critérios definidos pela ATS/ERS (aumento no VEMS e/ou CVF de 12% e 200ml constitui resposta positiva à broncodilatação). Na ausência de resposta positiva, mas havendo melhoria dos parâmetros da função respiratória e diminuição da hiperinsuflação pulmonar, considerou-se indicativo de resposta favorável.

Variações com valores inferiores a 8% ou a 150 ml foram consideradas como dentro da usual variabilidade¹⁵.

Os valores espirométricos foram avaliados segundo os critérios de referência actuais.

Registaram-se os parâmetros ventilatórios de resposta a cada um dos fármacos – VEMS resp, CVF resp, VR/CPT resp e CI/CPT resp – e os parâmetros basais dos mesmos – VEMS, CVF, VR/CPT e CI/CPT – correspondendo a quatro momentos diferentes de análise.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa de software SPSS for Windows, versão 15.01.

Quadro 1 – Correlações dos parâmetros ventilatórios, com significado estatístico

VEMS resp b*	CI/CPT basal (-)
VEMS resp s	
CVF resp b**	CI/CPT basal (-) VR/CPT basal (+)
CVF resp s	
VR/CPT resp b***	VR/CPT basal (-)
VR/CPT resp s***	CI/CPT basal (+) VR/CPT basal (-)
CI/CPT resp b****	CI/CPT basal (-)

CI/CPT resp s

*- A resposta do VEMS foi tanto maior, quanto menor foram os valores basais de CI/CPT, apenas para **b**;
 ** - A resposta da CVF foi tanto maior, quanto menor foram os valores de CI/CPT basal e quanto maior os valores de VR/CPT basal, apenas com **b**;
 *** - A resposta de VR/CPT foi tanto melhor, quanto piores os seus valores de base, com **s** e **b**;
 **** - A resposta da CI/CPT foi tanto maior, quanto pior os seus valores de base, apenas com **b**.
 CI/CPT basal – relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total
 CI/CPT resp b – valor da resposta da relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total, à inalação de **b**
 CI/CPT resp s – valor da resposta da relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total, à inalação com **s**
 CVF resp b – valor em Litros, da resposta da capacidade vital forçada à inalação de **b**
 CVF resp s – valor em Litros, da resposta da capacidade vital forçada à inalação de **s**
 VEMS resp b – valor, em Litros, da resposta do volume expiratório máximo no primeiro segundo, à inalação de **b**
 VEMS resp s – valor, em Litros, da resposta do volume expiratório máximo no primeiro segundo, à inalação de **s**
 VR/CPT basal – relação do volume residual com a capacidade pulmonar total, em condições basais
 VR/CPT resp b – valor da resposta da relação do volume residual com a capacidade pulmonar total, à inalação de **b**
 VR/CPT resp s – valor de resposta da relação do volume residual com a capacidade pulmonar total, à inalação de **s**

A análise de correlações entre os valores de resposta dos parâmetros ventilatórios, após inalação de fármacos, com os valores basais, foi feita usando o coeficiente de relação de Pearson (valor r) e, quando tiveram nível de significância $<0,05$, considerámos como estatisticamente significativos.

Aspectos formais e legais

O projecto de investigação foi aceite pela Comissão de Ética da Universidade de Coimbra e pela Direcção Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Todos os indivíduos foram submetidos a um protocolo de consentimento livre e esclarecido, bem como a uma informação veiculada de forma simples e concreta, constituindo-se assim uma participação autónoma e responsável dos doentes.

EFR

Nos quadros 1, 2 e 3 discriminam-se individualmente os valores ventilatórios obtidos.

RESULTADOS

População: Doze indivíduos com média de idades de $73.2 \pm 7,41$ anos [65-86]. O índice de massa corporal médio foi de 30.0 ± 6.25 kg/m² [20.6-45.0]

Os valores médios de MMS e EDG foram, respectivamente, de 25.4 ± 3.87 [19-30] e 13.6 ± 1.62 [10-15]. Quadro 2.

Correlações

No Quadro 1 resumem-se as correlações encontradas, com significado estatístico.

Em relação ao fármaco **b**, a correlação da resposta dos parâmetros ventilatórios, antes e após a sua inalação, foi a seguinte:

- Resposta de VEMS (L) à inalação com **b** (VEMS resp b)

- Houve correlação negativa (-0,632 com um nível de significância de 0,05) do VEMS Resp b com CI/CPT basal (Figura 1), significando que a resposta do VEMS a **b** diminuiu com o aumento de CI/CPT basal.

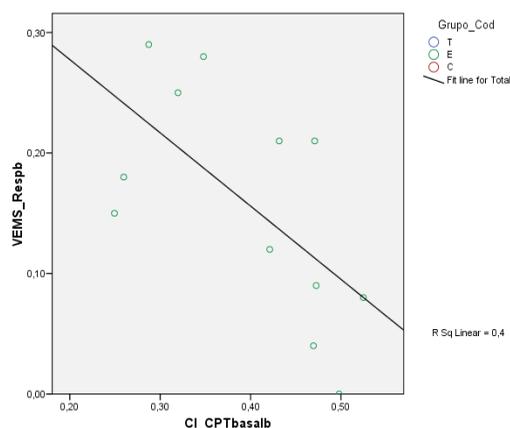


Fig. 1: Correlação de VEMS resp b com a CI/CPT basal

- Resposta da CVF (L) à inalação com **b** (CVF resp b)

- Houve correlação negativa (-0,666 com um nível de significância de 0,05) da CVF Resp b com CI/CPT basal (Figura 2). Significa, que a resposta da CVF a **b**, diminuiu com o aumento de CI/CPT basal.

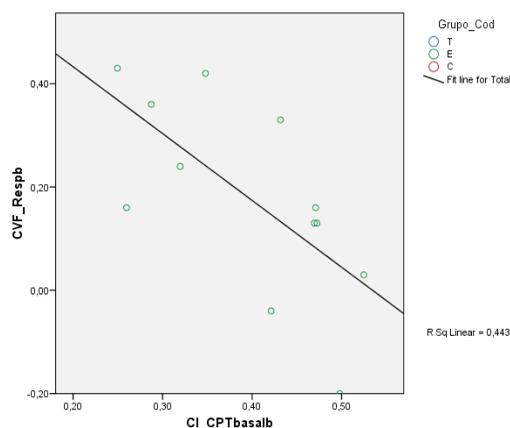


Fig. 2 : Correlação de CVF resp b com a CI/CPT basal

- Houve correlação positiva (0,709 com um nível de significância de 0,01) da CVF Resp b com VR/CPT basal (Figura 3). Significa, que a resposta da CVF a **b** foi maior, com o aumento de VR/CPT basal.

Quadro 2 – VEMS e CVF: valores basais e de resposta aos fármacos s e b

	VEMS basal s		VEMS Resp s		VEMS basal b		VEMS Resp b		CVF basal s		CVF Resp s		CVF basal b		CVF Resp b	
	L	%	ΔL	Δ %	L	%	ΔL	Δ %	L	%	ΔL	Δ %	L	%	ΔL	Δ %
1	1,38	92	,13	9,42	1,37	91,	,29	21,17	2,08	98,1	,38	18,27	2,08	98,0	,36	17,31
2	,75	73	,32	42,67	,82	79,5	,18	21,95	1,35	100,0	,12	8,89	1,35	99,9	,16	11,85
3	2,49	110	,32	12,85	2,55	112,2	,00	,00	3,90	126,2	,00	,00	3,67	118,9	-,20	-5,45
4	,61	51	,16	26,23	,55	51,3	,15	27,27	1,13	74,3	,22	19,47	1,06	70,2	,43	40,57
5	2,61	110	,06	2,30	2,61	110,1	,21	8,05	2,93	93,9	,12	4,10	3,11	99,6	,33	10,61
6	1,39	86	,08	5,76	1,34	82,8	,09	6,72	1,99	100,1	,01	,40	1,81	60,8	,13	7,18
7	2,22	78	-,07	-3,15	2,08	73,5	,12	5,77	3,21	87,0	,15	4,67	3,26	88,3	-,04	-1,23
8	1,43	100	,04	2,80	1,46	101,5	,04	2,74	1,98	111,1	-,06	-3,03	1,99	111,8	,13	6,53
9	,72	39	,21	29,17	,93	50,3	,28	30,11	1,16	51,9	,39	33,62	1,48	66,4	,42	28,38
10	2,64	98	,33	12,50	2,54	94,5	,21	8,27	3,88	112,5	,22	5,67	3,63	105,3	,16	4,41
11	2,09	77	,25	11,96	1,90	69,5	,25	13,16	2,95	84,0	,57	19,32	3,08	87,9	,24	7,79
12	1,72	99	,13	7,56	1,81	104,0	,08	4,42	1,83	86,9	,12	6,56	2,01	95,3	,03	1,49
Média	1,6708	84,24	,1633	13,3377	1,6633	85,028	,1583	12,4680	2,3658	93,833	,1865	9,8281	2,3775	91,867	,1792	10,7871

Quadro 3 – VR/CPT e CI/CPT: valores basais e de resposta aos fármacos s e b

	VR/CPT basal s		VR/CPT Resp s		VR/CPT basal b		VR/CPT Resp b		CI/CPT basal s		CI/CPT Resp s		CI/CPT basal b		CI/CPT Resp b	
				Δ %				Δ %				Δ %				Δ %
1		,65	-,08	-12,78		,58	-,15	-25,61		,29	,06	20,09		,29	,11	38,80
2		,71	-,08	-11,05		,71	-,10	-14,79		,25	,03	10,69		,26	,10	36,99
3		,33	,06	17,53		,34	,05	14,39		,48	,02	4,10		,50	-,03	-5,51
4		,67	-,02	-3,66		,70	-,03	-3,97		,27	,01	3,02		,25	,03	12,92
5		,47	-,06	-12,40		,39	-,07	-19,02		,43	-,05	-12,65		,43	-,01	-2,47
6		,51	-,01	-2,05		,47	-,03	-6,96		,45	,02	5,09		,47	-,03	-6,95
7		,50	-,01	-2,91		,48	-,05	-10,04		,47	-,02	-5,28		,42	,01	1,90
8		,52	,01	1,40		,50	-,03	-5,71		,42	,02	5,37		,47	-,02	-5,07
9		,63	-,07	-10,48		,59	-,18	-31,15		,26	,02	9,47		,35	-,04	-11,35
10		,45	-,03	-7,28		,40	-,03	-7,89		,42	,03	7,79		,47	-,02	-4,27
11		,47	-,04	-7,92		,52	,02	4,77		,37	,02	5,65		,32	,13	39,57
12		,41	,01	1,57		,42	,01	1,47		,53	,03	5,67		,52	,01	1,90
Média Mean		,5263	-,0278	-4,1705		,5080	-,0500	-8,7092		,3859	,0155	4,9171		,3960	,0191	8,0367

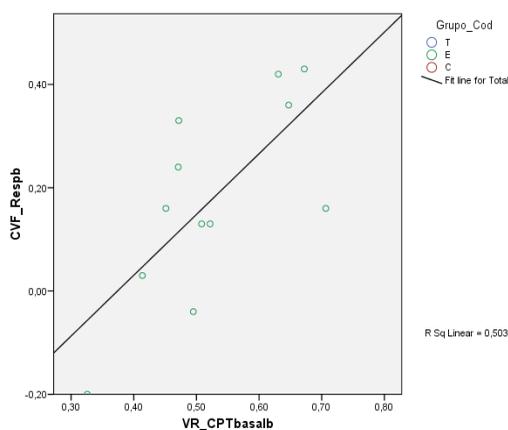


Fig. 3 : Correlação de CVF resp b com a VR/CPT basal

- Resposta de VR/CPT à inalação com b (VR/CPT resp b) (expectável variação matemática negativa na resposta)

- Houve correlação negativa (-0,734 com um nível de significância de 0,01) do VR/CPT Resp b com VR/CPT basal (Figura 4). Significa que, a resposta da VR/CPT a b foi mais negativa para maiores valores de VR/CPT basal.

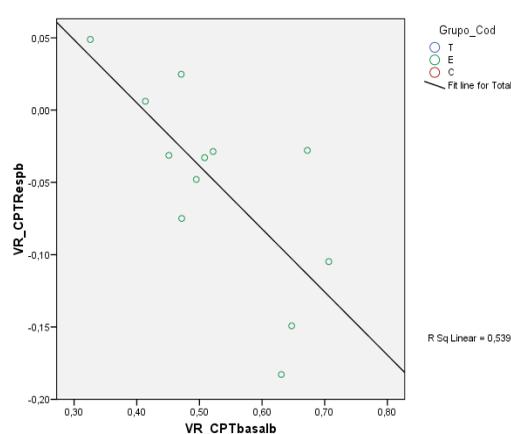


Fig. 4 : Correlação de VR/CPT resp b com a VR/CPT basal

- Resposta de CI/CPT à inalação com b (CI/CPT resp b)

- Houve correlação negativa (de -0,704 com um nível de significância de 0,05) com a CI/CPT basal (Figura 5). Significa que, a resposta da CI/CPT à inalação com b diminuiu para maiores valores basais de CI/CPT.

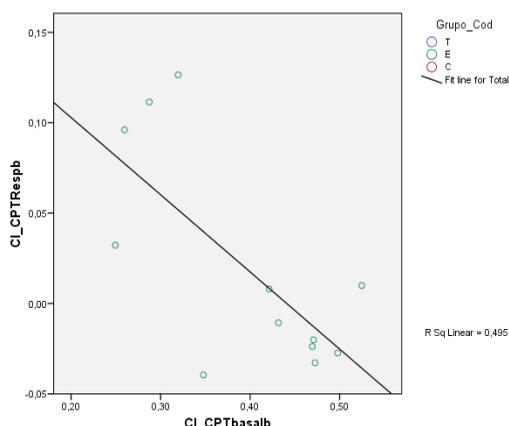


Fig. 5 : Correlação de CI/CPT resp b com a CI/CPT basal

Em relação ao fármaco s, a correlação da resposta dos parâmetros ventilatórios, antes e após a sua inalação, foi a seguinte:

- Resposta de VEMS (L) à inalação com s (VEMS resp s)

- Não se encontraram correlações significativas.

- Resposta da CVF (L) à inalação com s (CVF resp s)

- Não se encontraram correlações significativas.

- Resposta de VR/CPT à inalação com s (VR/CPT resp s)

- Houve correlação negativa com a relação VR/CPT basal s (0,730 para um nível de significância de 0,01) (Figura 6). Significa, que a resposta da VR/CPT à inalação com s foi tanto melhor quanto pior o valor basal de VR/CPT.

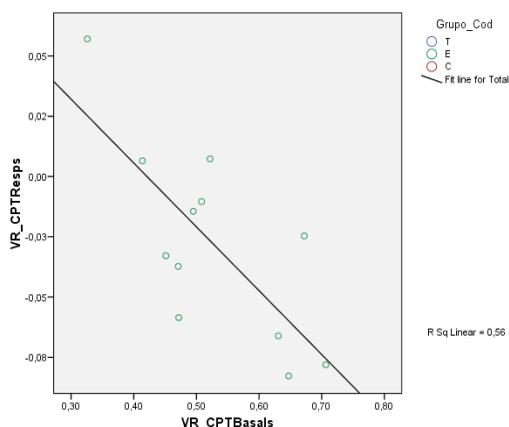


Fig. 6 : Correlação de VR/CPT resp s com a VR/CPT basal

à Houve correlação positiva significativa com a relação CI/CPT (0,730 para um nível de significância de 0,01) (Figura 7).

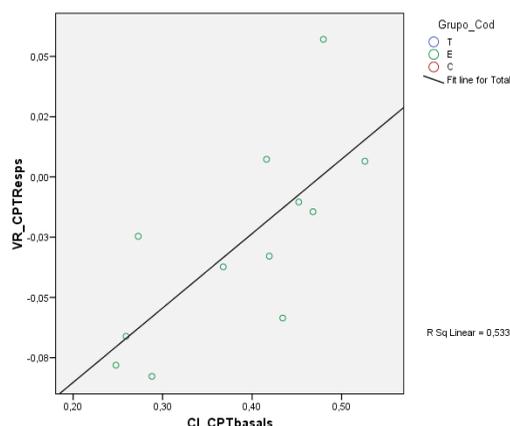


Fig. 7 : Correlação de VR/CPT resp s com a CI/CPT basal

- Resposta de CI/CPT à inalação com s (CI/CPT resp s)

- Não se encontraram correlações significativas.

DISCUSSÃO

As correlações encontradas no nosso estudo apontam b como fármaco importante nas respostas de VEMS, CVF, CI/CPT e VR/CPT, todas condicionadas pela variação de VR basal.

Para ambos os fármacos, as correlações encontradas parecem ligadas ao valor de VR e CI. Significa que, como na DPOC¹⁶, também na Asma brônquica é importante não só a variação de VEMS mas, também, a desinsuflação ou redução de VR basal.

O facto das respostas a s não terem mostrado tanta dependência dos valores espirométricos de base pode ter como explicação a concorrência de outras variáveis para o grau de resposta broncodilatadora no se uso.

Em relação à farmacogenética da asma, conhece-se hoje a influência dos polimorfismos genéticos na resposta broncodilatadora. O gene ADRB2 é uma proteína transmembranar expressa pelas células do músculo liso da via aérea, com papel importante na sua reactividade. Os polimorfismos mais importantes para a alteração da sua função em doentes asmáticos são o da porção 16 (Arg 16/ Gly 16) e o da porção 27 (Gln 27/Glu 27)¹⁷. No entanto, os resultados encontrados na literatura são inconclusivos. Alguns estudos relacionam a homozigotia para Arg 16 como desfavorável à resposta broncodilatadora ao salbutamol¹⁸⁻²¹. Um dos estudos encontrou mesmo uma relação clara de um haplotipo que incluía o Gln27 com uma má resposta aos agonistas β_2 e a uma menor expressão dos seus níveis²².

Os mesmos polimorfismos mostraram ter influência na resposta broncodilatadora ao salbutamol em doentes com DPOC (não asmática).

CONCLUSÃO

As correlações encontradas parecem ligadas ao valor de VR e CI, apontando **b** como fármaco importante nas respostas de VEMS, CVF, CI/CPT e VR/CPT.

O facto das respostas a **s** não terem mostrado tanta dependência dos valores espirométricos de base pode ter como explicação a concorrência de outras variáveis para o grau de resposta broncodilatadora no uso de **s**, como os polimorfismos discutidos.

Os resultados observados permitem sugerir, que em indivíduos idosos com obstrução aguda das vias aéreas inferiores e, desconhecendo-se o seu perfil de resposta aos broncodilatadores, se deva administrar simultaneamente **s** e **b**, considerando os efeitos broncodilatadores directos e indirectos (repercussão no V.R. e C.I. influenciados sobretudo por **b**), admitindo-se poderem ser aditivos e ou sinérgicos.

Tal pode adquirir particular importância no tratamento futuro dos nossos doentes.

LISTA DE ABREVIATURAS

CI – capacidade inspiratória
 CVF – capacidade vital forçada
 CI/CPT – relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total
 CI/CPT basal – relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total
 CI/CPT resp b – valor da resposta da relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total, à inalação de **b**
 CI/CPT resp s – valor da resposta da relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total, à inalação com **s**
 CVF – capacidade vital forçada
 CVF resp b – valor em Litros, da resposta da capacidade vital forçada à inalação de **b**
 CVF resp s – valor em Litros, da resposta da capacidade vital forçada à inalação de **s**
 IT - Índice de Tiffenau
 VEMS – volume expiratório máximo no primeiro segundo
 VEMS resp b – valor, em Litros, da resposta do volume expiratório máximo no primeiro segundo, à inalação de **b**
 VEMS resp s – valor, em Litros, da resposta do volume expiratório máximo no primeiro segundo, à inalação de **s**
 VR volume residual
 VR/CPT – relação do volume residual com a capacidade pulmonar total
 VR/CPT basal – relação do volume residual com a capacidade pulmonar total, em condições basais
 VR/CPT resp b – valor da resposta da relação do volume residual com a capacidade pulmonar total, à inalação de **b**
 VR/CPT resp s – valor de resposta da relação do volume residual com a capacidade pulmonar total, à inalação de **s**

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- CALVERLY P, BRUGGE P, SPENCER S, ANDERSON J, JONES P: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease;; Thorax 2003;58:659–666
- JOHANNESSEN A, LEHMANN S, OMENAAS ER, EIDE GE, BAKKE PS, GULSVIK A: Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management; Am J Respir Crit Care Med 2006;15;173(12):1316-25
- PALMER L, SILVERMAN E, WEISS S, DRAZEN: Pharmacogenetics of Asthma; J Am J Respir Crit Care Med 2002;165:861–6
- COHN JE, DONOSO HD: Mechanical properties of lung in normal men over 60 years old. J Clin Invest 1963;42:1406-10
- KNUDSON RJ, LEBOWITZ MD, HOLBERG CJ et al: Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging.. Am Rev Resp Dis 1983;127:725-734
- THURLBECK W: The Internal Surface Area of Non-Emphysematous Lungs. Am Rev Respir Dis 1967;95:765-773
- WHITSETT JA., BACHURSKI CJ, BARNES KC et al: Biochemical Remodeling; Am J Respiratory Cell Molecular Biol 2004;131(Suppl Functional Genomics Lung Disease)
- GARCIA-RIO F, PINO JM, DORHAMA A et al: Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. Eur Respir J 2004; 24: 397-405
- KENDALL MJ, WOODS KL: Responsiveness to beta adrenergic receptor stimulation: the effects of age and cardioselective. Br J Clin Pharmacol 1982;14:821-6
- CONNOLLY MJ, KELLY C, WALTERS EH et al: An assessment of methacoline inhalation tests in elderly asthmatics. Age Aging 1988;17:123-8
- CONNOLLY MJ, CROWLEY JJ, NIELSON CP et al: –Peripheral mononuclear leukocyte B adrenoreceptors and non-specific bronchial responsiveness to methacoline in young and elderly normal subjects and asthmatic patients. Thorax 1994;49:26-32
- SCHAYCK CP, FOLGERING H, HARBERS H et al: Effects of allergy and age on response to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. Thorax 1991;46:355-9
- BISSCHOP C, MARLY MC, TESSLER JF et al: Expiratory flow limitation and obstruction in the elderly. Eur Resp J 2005;26: 594-601
- BRUSASCO V, CRAPO R, VIEGI G – ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing. Eur Resp J 2005;26:319-338
- PELLEGRINO R, VIEGI G, BRUSASCO V et al – ATS/ERS Task Force: Interpretative Strategies for Lung Function Tests. Eur Resp J 2005;26:948-968
- TANTUCCI C, DONATI P, NICÓSIA F et al: Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Respiratory Medicine 2008;102(4):613-9
- MOKRY M, JOPPA P, SLABA E et al: Beta-2 adrenergic receptors haplotypes in COPD; Med Sci Monit 2008;14(8):CR392-8
- CHOUDHRY S, UNG N, AVILA P et al; Pharmacogenetic Differences in Response to Albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with Asthma; Am J Respir Crit Care Med 2000;171:563–570
- MARTINEZ F, GRAVES P, BALDINI M, SOLOMON S, ERICKSON R: Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. J Clin Invest 1997;100(12):3184-8
- LIMA J, THOMASON D, MOHAMED H, EBERLE L, TIMOTHY H, JOHNSON A – Impact of genetic polymorphisms of the Beta-2 adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics; Clin Pharmacol Ther. 1999;65(5):519-525
- TAYLOR D, EPTON M, KENNEDY M et al: Bronchodilator response in relation to beta2-adrenoceptor haplotype in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(6):700-3
- Drysdale C, McGraw D, Stack C et al: Complex promoter and coding

region β 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness; Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:10483-8