

ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2011; 24: 231-240

IDADE COMO VARIÁVEL NA RESPOSTA BRONCOMOTORA ADRENÉRGICA/ COLINÉRGICA

Cláudia Chaves LOUREIRO

RESUMO

Introdução: As alterações mais importantes, relacionadas com o envelhecimento pulmonar, são as morfológicas e funcionais.

Na vertente ventilatória, as alterações predominantes decorrem das modificações estruturais da parede torácica, dos músculos respiratórios, do parênquima pulmonar e da perda ou diminuição do número de receptores β -adrenérgicos nas vias aéreas.

Objectivos: Comparar a resposta broncomotora, entre indivíduos jovens, indivíduos idosos sem patologia respiratória e indivíduos idosos com Asma, face à inalação de diferentes fármacos, salbutamol (s) e brometo de ipratrópio (b), de forma a identificar factores perturbadores da labilidade brônquica aos mesmos, nomeadamente a idade.

Métodos: Estudaram-se três grupos de indivíduos, um de *jovens* saudáveis, outro de idosos sem patologia respiratória (> 65A), e outro de idosos com asma brônquica (> 65A), respectivamente grupos testemunha (T), controlo (C) e estudo (E).

Todos foram submetidos a avaliação funcional ventilatória basal, seguida de prova de broncodilatação, em dois dias consecutivos (num dia com salbutamol e no seguinte com brometo de ipratrópio). O momento da avaliação respeitou o ritmo circadiano e foi de ± 2 horas, sem ingestão alimentar ou esforço físico nas duas horas precedentes à realização do exame. Os indivíduos do grupo E estavam em período intercrise e sem medicação anti-asmática nas 24h anteriores.

A pletismografia e a espirometria, com prova de broncodilatação, foram realizadas usando as técnicas *standard* e segundo os 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*).

Resultados: A variabilidade de respostas foi constante. Com a idade (T Vs C) houve aumento do número de repostas negativas a ambos os fármacos (4 Vs 8); diminuição do número de repostas simultaneamente positivas a s e negativas a b (4 Vs 2) e aumento do número de repostas simultaneamente positivas a b e negativas a s (0 Vs 1).

Com a idade e doença associada (T Vs E) aumentou o número de repostas simultaneamente positivas aos dois fármacos (1 Vs 0 Vs 3); diminuiu o número de repostas negativas a ambos os fármacos, comparando com C, e mantiveram-se constantes, comparando com E (4 Vs 8 Vs 4); diminuíram o número de repostas simultaneamente positivas a s e negativas a b (4 Vs 2 Vs 1); aumentaram o número de repostas simultaneamente positivas a b e negativas a s (0 Vs 1 Vs 2).

Conclusões: A análise individual da broncomotricidade nos diferentes grupos permite concluir que, com a idade, houve diminuição da labilidade brônquica independentemente do fármaco utilizado. Globalmente, nos idosos asmáticos, a resposta broncomotora foi superior à dos saudáveis, como esperado. A análise individual da positividade das res-

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

© 2011 CELOM

postas broncodilatadoras permitiu concluir que, com a idade, o brometo de ipratrópio mostrou melhores resultados do que o salbutamol. Tal pode ser justificado pela já descrita, mas não consensual, diminuição dos efeitos adrenérgicos com a idade, agravada pelo uso crónico de beta-miméticos de longa acção.

SUMMARY

AGE AS INFLUENCE IN THE ADRENERGIC/CHOLINERGIC BRONCHOMOTOR RESPONSE

Background: Changes of pulmonary mechanisms, receptor population and nervous control of the airway, that occur with ageing, are responsible for the different clinical presentation of pathologies like asthma, as well as different efficacy of bronchodilator therapeutics in the aged patient.

To be explained are the effects of age in the bronchodilator response to beta-mimetics and cholinergics and the existent evidence is discordant. Some comparative studies of that pharmacological response, made on asthmatics, have shown an efficacy decline with age. Others didn't find any significant difference.

Objectives: Individual evaluation of bronchodilator response in individuals of different age groups to salbutamol and ipratropium bromide.

Methods: Three groups of 12 patients – witness group (W), *young* healthy individuals; control group (C), elderly individuals without respiratory pathology; study group (S), elderly individuals with bronchial asthma – were submitted to functional ventilatory evaluation followed by a bronchodilator test in two consecutive days (one day with salbutamol (s), other with ipratropium bromide (b)). In S all were in a stable period, without anti-asthmatic medication in the previous 24 hours. Plethysmography and spirometry followed ATS/ERS, 2005 criteria.

To evaluate the bronchomotor response we used as criteria an increase of 12% or 200 ml in FEV1 or in FVC, after inhalation of 40 mcg of ipratropium bromide or 200+200mcg of salbutamol.

Results: The variability of response was constant.

With age, (W Vs C) there was an increase on negative responses to both drugs (4 Vs 8); a decrease on responses simultaneously positives to s and negatives to b (4 Vs 2) and an increase on responses simultaneously positives to b and negatives to s (0 Vs 1).

With age and associated disease (W Vs S) the number of responses simultaneously positives to both drugs has raised (1 Vs 3); the number of responses simultaneously negatives to both drugs kept constant (4 Vs 4); the number of responses simultaneously positives to s and negatives to b decreased (4 Vs 1); number of responses simultaneously positives to b and negatives to s increased (0 Vs 2).

Conclusions: An individual analysis of bronchomotricity in different groups leads to the conclusion that, with age, there was a decrease in bronchial lability, independently of the used drug. Globally, in aged asthmatics, the bronchial response was superior to the healthy ones, as expected. The individual analyses of the positive bronchodilator responses lead to the conclusion that, with age and disease, the ipratropium bromide showed an improvement in bronchomotricity, contrary to salbutamol. Such fact may be explained by the already, but not consensual, description of the decreasing efficacy of adrenergic drugs with age, aggravated by the chronic use of long acting beta-mimetics.

INTRODUÇÃO

Nos países desenvolvidos a maioria da população pode esperar alcançar idade avançada prevendo-se que, entre 2000 e 2030, o número de idosos aumente de 420 para 974 milhões¹.

Estima-se que, a nível mundial, a proporção de pessoas com mais de 60 anos triplique durante este século sendo que, no seu final, 46% da população da Europa Ocidental terá uma idade superior a 60 anos². Assim, as doenças relacionadas com o envelhecimento constituem um desafio importante de saúde pública.

A asma brônquica afecta 7 a 9% dos idosos com mais de 70 anos³ e estima-se que esteja subdiagnosticada e subtratada por um número importante de razões, como sejam: a diminuição da percepção de broncoconstricção pelo idoso⁴, a inespecificidade de sintomas neste grupo etário e as dificuldades diagnósticas com a DPOC. Estas dificuldades devem-se à natureza intrínseca da asma no idoso, com reduzida tendência para a variação diurna, uma inversa variação sazonal (tendem a piorar no Inverno) e, claro, a cronicidade da doença⁵.

As alterações clínicas mais importantes relacionadas com o envelhecimento pulmonar, até agora encontradas, são as alterações funcionais.

Na vertente ventilatória, as alterações predominantes decorrem das alterações estruturais da parede torácica, dos músculos respiratórios e do parênquima pulmonar. Há alteração na mobilidade da parede torácica (pela acenuação da cifose dorsal, pelo aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, pela calcificação das cartilagens intercostais e pela anquilose das articulações costovertebrais)⁶; há diminuição da força dos músculos respiratórios que leva à diminuição das capacidades inspiratórias e expiratórias máximas⁷; dão-se alterações do parênquima pulmonar que levam à diminuição da *elastic recoil*.

O conjunto destas alterações leva à diminuição da reserva funcional pulmonar, com especial repercussão nas trocas gasosas, já que os efeitos da rigidez da parede torácica ultrapassam os da diminuição da retracção elástica⁸.

Em relação à reactividade brônquica, existe associação positiva com a idade^{9,10}. Os factores determinantes e mais importantes para que tal aconteça são: a existência de história tabágica; a atopia¹¹; e a redução da função pulmonar por factores geométricos. Neste último, o alargamento dos espaços aéreos e a redução da retracção elástica condicionam aumento do volume residual, que é o melhor predictor de teste positivo à broncoprovocação com metacolina¹².

Também podem estar envolvidos os mecanismos in-

flamatórios e neuronais. No primeiro, o aumento documentado do número de neutrófilos existentes na via aérea do idoso pode levar ao aumento da produção de elastase e contribuir para a perda de retracção elástica do pulmão envelhecido³. No segundo, o desequilíbrio entre as fibras inibitórias não-adrenérgicas e as fibras excitatórias colinérgicas pode levar ao aumento do tónus contráctil do músculo liso da via aérea¹³.

As alterações estruturais da via aérea do doente asmático resultam na relativa irreversibilidade do seu estreitamento. Ocorrem por mecanismos actuantes, quer a nível da parede da via aérea (a deposição de fibras de colagéneo e de proteoglicanos resulta na fibrose subepitelial), quer do músculo liso (que aumenta por hipertrofia e hiperplasia celulares, por actuação dos factores de crescimento), quer dos vasos sanguíneos (por aumento da espessura da parede pela actuação do factor de crescimento vascular endotelial), quer, ainda, a nível da hipersecreção mucosa.

O envelhecimento pulmonar pode acentuar este processo de remodelação.

Por outro lado, a sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos diminui e a influência colinérgica torna-se mais importante (predomínio broncoconstritor)^{3,13}.

No idoso, o equilíbrio dos sistemas nervoso simpático e parassimpático está alterado: enquanto o reflexo broncoconstritor de origem colinérgica se encontra preservado ou até aumentado, com a idade, existe uma diminuição da resposta dos receptores β -adrenérgicos nas vias aéreas¹⁴. 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 uma 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 idade¹⁵⁻¹⁷.

OBJECTIVOS

Comparar a resposta broncomotora, entre indivíduos jovens, indivíduos idosos sem patologia respiratória e indivíduos idosos com Asma, face à inalação de diferentes fármacos, salbutamol (s) e brometo de ipratropio (b), por forma a identificar factores perturbadores da labilidade brônquica aos mesmos, nomeadamente a idade.

MATERIALE MÉTODOS

Estudaram-se três grupos de indivíduos: um de idosos com asma brônquica, outro de idosos sem patologia respiratória e outro de *juvenis* saudáveis. O estudo compreendeu a avaliação da função ventilatória basal e após administração de broncodilatadores de curta acção (num dia de agonistas β 2-adrenérgicos e noutra 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 consequente hipocaliémia, podendo levar a instabilidade cardíaca, mais provável na população idosa. Sendo assim, a sua alteração foi critério de exclusão.

Os grupos de investigação com mais de 65 anos de idade foram submetidos, também, a uma avaliação da sua capacidade cognitiva com o Mini Mental State (MMS). Utilizou-se a Escala de Depressão Geriátrica (EDG) para avaliar o estado de depressão, patologia tão frequente no idoso e, eventualmente, condicionante da sua colaboração.

Estudo da função respiratória

A pletismografia e a espirometria foram realizadas usando as técnicas *standard* e segundo os critérios de reprodutibilidade da American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) de 2005¹⁸.

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 dos três grupos foram submetidos a uma avaliação funcional ventilatória basal, seguida de prova de broncodilatação, em dois dias consecutivos (num dia com salbutamol (**s**) e noutra com brometo de ipratrópio (**b**)). A variação da hora de avaliação respeitou o ritmo circadiano e foi de \pm duas horas, sem ingestão alimentar ou esforço físico nas duas horas precedentes à realização do exame.

Os indivíduos do grupo **E** estavam *controlados* e em período intercrise.

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**, com avaliação da função respiratória após 15 minutos. Se prova negativa, 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 200 ml constitui resposta positiva à broncodilatação); na ausência de resposta positiva, mas com melhoria dos parâmetros da função respiratória e com diminuição da hiperinsuflação pulmonar, pode indicar resposta favorável; variações com valores inferiores a 8% ou a 150 ml devem ser consideradas como dentro da usual variabilidade¹⁹.

Considerámos como resposta não positiva, mas sugestiva de resposta favorável, quando houve variação de volume, após administração de cada fármaco, de 150 ml ou de 10%, quer no VEMS quer na CVF.

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.

RESULTADOS

Do grupo estudo (**T**) fizeram parte 12 indivíduos com média de idades de 37.67 ± 7.49 anos [29-48]. O índice de massa corporal médio foi de 24.47 ± 3.33 kg/m² [18.4-28.7]. Nenhum elemento fazia qualquer tipo de terapêutica ou possuía alguma co-morbilidade.

O grupo controlo (**C**) foi constituído por 12 indivíduos com média de idades de 70.67 ± 4.14 anos [66-79]. O índice de massa corporal médio era de 27.41 ± 2.86 kg/m² [23.1-33.3]. Os valores de MMS e EDG foram, respectivamente, de 25.75 ± 3.89 [18-30] e 13.08 ± 2.11 [10-15].

O grupo estudo (**E**) foi constituído por 12 elementos com média de idades de 73.17 ± 7.41 anos [65-86]. O índice de massa corporal médio era de 30.00 ± 6.25 kg/m² [20.6-

Quadro 1 – Caracterização da amostra segundo a Idade, IMC, MMS e EDG

		n	Mínimo	Máximo	Média	DP	p
Idade	Testemunha (T)	12	29	48	37.67	7.487	< 0.001*
	Estudo (E)	12	65	86	73.17	7.408	
	Controlo (C)	12	66	79	70.67	4.141	
	Total	36	29	86	60.50	17.591	
IMC	Testemunha (T)	12	18.4	28.7	24.467	3.3328	0.015**
	Estudo (E)	12	20.6	45.0	30.008	6.2474	
	Controlo (C)	12	23.1	33.3	27.408	2.8647	
	Total	36	18.4	45.0	27.294	4.8588	
MMS	Testemunha (T)						0.835
	Estudo (E)	12	19	30	25.42	3.872	
	Controlo (C)	12	18	30	25.75	3.888	
	Total	24	18	30	25.58	3.798	
EDG	Testemunha (T)						0.522
	Estudo (E)	12	10	15	13.58	1.621	
	Controlo (C)	12	9	15	13.08	2.109	
	Total	24	9	15	13.33	1.857	

* Idade média no grupo testemunha foi significativamente inferior à idade média nos grupos controlo e estudo ($p < 0.001$ em cada caso), mas idêntica entre grupo controlo e estudo ($p = 0.621$);

** IMC no grupo testemunha foi significativamente inferior ao do grupo estudo ($p = 0.011$), mas idêntico ao do grupo controlo ($p = 0.246$) e entre controlo e estudo ($p = 0.331$).

45.0]. Os valores médios de MMS e EDG foram, respectivamente, de 25.42 ± 3.87 [19-30] e 13.58 ± 1.62 [10-15] (Quadro 1).

Quadro 2 – Terapêutica respiratória crónica

Terapêutica		n	%
BACA	salbutamol	4	33
BALA	salmeterol	7	75
	formoterol	2	
CSI	beclometasona	2	92
	budesonido	2	
	fluticasona	7	
Xantina	aminofilina	5	42
Anti-LT	montelukaste	1	8

O grupo estudo fazia a terapêutica respiratória crónica constante do quadro 2.

EFR

Nos quadros 3 e 4 discriminam-se individualmente, e por grupo, os valores ventilatórios obtidos.

Variabilidade de respostas

A variabilidade de respostas foi constante.

Os resultados encontrados foram os constantes das Figuras 1 e 2.

No grupo T:

- 1 elemento teve resposta positiva a ambos os fármacos;
- 4 elementos tiveram resposta positiva a **s** mas negativa a **b**;
- 3 elementos tiveram resposta significativa a **s** mas negativa a **b**;
- 4 elementos tiveram resposta negativa a **s** e **b**.

Quadro 3 – VEMS e CVF: valores basais e de resposta aos fármacos s e b

POPULAÇÃO	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	%	Δ L	Δ %	L	%	Δ L	Δ %	L	%	Δ L	Δ %	L	%	Δ L	Δ %	
GRUPO T	1	2,66	113	,26	9,77	2,68	113,4	,13	4,85	3,12	112,6	,13	4,17	3,00	108,1	,13	4,33
	2	2,90	114	,10	3,45	3,00	117,9	,05	1,67	3,32	111,4	,01	,30	3,48	117,1	,05	1,44
	3	3,06	137	,07	2,29	2,93	130,9	,00	,00	3,47	131,9	,03	,86	3,37	128,1	,14	4,15
	4	4,58	121	,08	1,75	4,88	129,2	-,02	-,41	5,33	115,1	,09	1,69	5,77	124,7	-,34	-,58
	5	3,31	144	,16	4,83	3,42	148,4	-,04	-,17	3,81	141,0	,23	6,04	4,08	151,1	-,10	-,24
	6	4,48	110	,09	2,01	4,36	107,1	,05	1,15	5,46	111,1	,07	1,28	5,22	106,1	-,06	-,15
	7	3,53	115	,28	7,93	3,40	110,8	,09	2,65	3,91	110,6	-,07	-,79	3,70	104,8	-,08	-,21
	8	4,85	114	,21	4,33	4,99	117,4	,12	2,40	5,68	111,2	,26	4,58	5,91	115,5	,00	,00
	9	4,39	102	,16	3,64	4,35	101,0	,07	1,61	5,37	103,9	,06	1,12	5,27	102,0	-,05	-,95
	10	5,31	125	,39	7,34	5,14	120,5	,60	11,67	6,38	125,0	,31	4,86	6,25	122,4	,54	8,64
	11	4,07	130	,21	5,16	4,18	133,6	,14	3,35	4,43	123,1	,28	6,32	4,40	122,4	,16	3,64
	12	4,58	113	,19	4,15	4,24	104,2	,03	,71	5,45	113,1	,30	5,50	5,12	106,5	-,12	-,24
Média	3,9767	119,70	,1833	4,7216	3,9642	119,533	,1017	2,3730	4,6442	117,500	,1417	2,9107	4,6308	117,400	,0225	,6044	
GRUPO E	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	-,54
	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	-,315	2,08	73,5	,12	5,77	3,21	87,0	,15	4,67	3,26	88,3	-,04	-,123
	8	1,43	100	,04	2,80	1,46	101,5	,04	2,74	1,98	111,1	-,06	-,303	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	
GRUPO C	1	2,29	107	-,07	-,306	2,08	97,2	,14	6,73	3,16	109,7	,04	1,27	3,03	105,2	,11	3,63
	2	2,12	129	,03	1,42	2,07	126,4	,03	1,25	2,62	119,8	-,01	-,38	2,58	118,0	-,05	-,194
	3	1,95	114	,26	13,33	2,25	131,7	,13	5,78	2,27	108,3	,21	9,25	2,58	123,2	,14	5,43
	4	2,30	118	,08	3,48	2,21	113,8	,03	1,36	2,36	100,5	,26	11,02	2,45	104,2	,03	1,22
	5	2,72	99	,06	2,21	2,56	92,6	,28	10,94	3,52	97,7	,39	11,08	3,33	92,5	,46	13,81
	6	1,96	117	,17	8,67	2,01	120,6	,07	3,48	2,49	121,7	-,05	-,201	2,46	120,6	,07	2,85
	7	2,01	89	,04	1,99	1,81	79,9	,08	4,42	2,66	91,5	,01	,38	2,48	85,2	-,01	-,40
	8	3,20	123	,15	4,69	3,30	126,5	-,06	-,82	3,95	117,2	,06	1,52	4,02	119,3	-,18	-,448
	9	1,84	117	,11	5,98	1,92	121,9	,12	6,25	2,34	121,3	,24	10,26	2,35	122,0	,18	7,66
	10	2,08	123	,09	4,33	2,10	124,3	-,05	-,143	2,52	122,4	,03	1,19	2,58	125,5	-,11	-,426
	11	2,75	111	,22	8,00	2,92	117,1	-,12	-,411	3,50	109,6	,03	,86	3,56	111,5	-,23	-,646
	12	2,07	124	,01	,48	2,21	131,7	,03	1,36	2,43	119,3	-,06	-,247	2,58	126,6	,02	-,78
Média	2,2742	114,18	,0958	4,2929	2,2870	115,308	,0580	2,8509	2,8183	111,583	,0958	3,4961	2,8333	112,817	,0358	1,4860	

Legenda: Colunas amarelas + escuro → valores basais nos dias s e b (em %);
 Colunas azuis + escuro → variação de valor após inalação de s (em %);
 Colunas verdes + escuro → variação de valor após inalação de b (em %)

Quadro 4 – VR/CPT e CI/CPT: valores basais e de resposta aos fármacos s e b

POPULAÇÃO	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 %		Δ %	Δ %		Δ %	Δ %	
GRUPO T	1	,39	-,01	-,183	,38	-,01	-,202	,46	-,00	-,105	,43	-,04	-,950
	2	,37	-,03	-,818	,31	-,04	-,1381	,44	-,04	-,846	,39	-,03	-,882
	3	,32	-,01	-,267	,30	-,01	-,305	,44	,01	2,82	,45	,03	5,84
	4	,28	,03	9,92	,30	,03	9,84	,53	,02	2,90	,52	,03	5,78
	5	,32	-,06	-,1940	,26	-,02	-,874	,43	,10	23,86	,52	,00	,16
	6	,28	,00	-,72	,21	-,01	-,602	,52	,06	12,34	,53	,02	2,96
	7	,31	,00	-,154	,29	-,04	-,1463	,38	-,01	-,213	,33	-,09	-,2620
	8	,23	,02	9,24	,26	,04	16,51	,49	,04	8,71	,52	,03	4,82
	9	,26	,00	-,186	,25	-,03	-,1069	,50	,07	14,84	,52	,02	3,46
	10	,24	-,01	-,516	,21	-,02	-,950	,54	,03	6,13	,54	,03	6,13
	11	,30	-,03	-,928	,23	-,04	-,1927	,52	-,04	-,744	,52	,00	-,69
	12	,21	,03	15,50	,26	,04	15,95	,51	-,01	-,150	,50	,00	,02
Média	,2916	-,0065	-,13315	,2721	-,0097	-,37861	,4794	,0206	4,2505	,4794	-,0014	-,13387	
GRUPO E	1	,65	-,08	-,1278	,58	-,15	-,2561	,29	,06	20,09	,29	,11	38,80
	2	,71	-,08	-,1105	,71	-,10	-,1479	,25	,03	10,69	,26	,10	36,99
	3	,33	,06	17,53	,34	,05	14,39	,48	,02	4,10	,50	-,03	-,551
	4	,67	-,02	-,366	,70	-,03	-,397	,27	,01	3,02	,25	,03	12,92
	5	,47	-,06	-,1240	,39	-,07	-,1902	,43	-,05	-,1265	,43	-,01	-,247
	6	,51	-,01	-,205	,47	-,03	-,696	,45	,02	5,09	,47	-,03	-,695
	7	,50	-,01	-,291	,48	-,05	-,1004	,47	-,02	-,528	,42	,01	1,90
	8	,52	,01	1,40	,50	-,03	-,571	,42	,02	5,37	,47	-,02	-,507
	9	,63	-,07	-,1048	,59	-,18	-,3115	,26	,02	9,47	,35	-,04	-,1135
	10	,45	-,03	-,728	,40	-,03	-,789	,42	,03	7,79	,47	-,02	-,427
	11	,47	-,04	-,792	,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	,5263	-,0278	-,41705	,5080	-,0500	-,87092	,3859	,0155	4,9171	,3960	,0191	8,0367	
GRUPO C	1	,55	-,04	-,761	,56	-,08	-,1498	,39	,08	20,14	,41	,08	19,04
	2	,45	-,04	-,970	,43	-,02	-,393	,48	,02	4,16	,44	,04	7,89
	3	,52	-,05	-,893	,49	-,07	-,1503	,34	,08	22,58	,41	,06	13,56
	4	,48	-,03	-,532	,47	-,04	-,796	,41	,06	13,69	,43	-,02	-,497
	5	,40	,01	2,37	,44	,01	1,89	,47	-,01	-,278	,42	,04	10,00
	6	,44	-,03	-,666	,46	-,03	-,618	,54	,03	5,63	,48	,10	20,39
	7	,49	,03	6,43	,48	,02	5,18	,45	-,01	-,279	,47	-,04	-,931
	8	,37	-,02	-,579	,37	-,05	-,1277	,56	,05	8,61	,56	,04	7,94
	9	,44	-,01	-,218	,45	,04	9,46	,48	,01	2,40	,51	,00	-,91
	10	,44	-,03	-,681	,38	-,03	-,716	,47	,08	16,03	,43	,09	21,33
	11	,43	-,05	-,1247	,40	-,02	-,570	,47	,08	17,46	,45	-,05	-,1143
	12	,40	,01	2,97	,35	-,02	-,491	,52	-,03	-,652	,49	-,05	10,32
Média	,4516	-,0207	-,4764	,4390	-,0233	-,51735	,4644	,0349	8,2170	,4598	,0312	6,9880	

Legenda: Colunas amarelas → valores basais nos dias s e b;
 Colunas azuis + escuro → variação de valor após inalação de s (variação %);
 Colunas verdes + escuro → variação de valor após inalação de b (variação %)

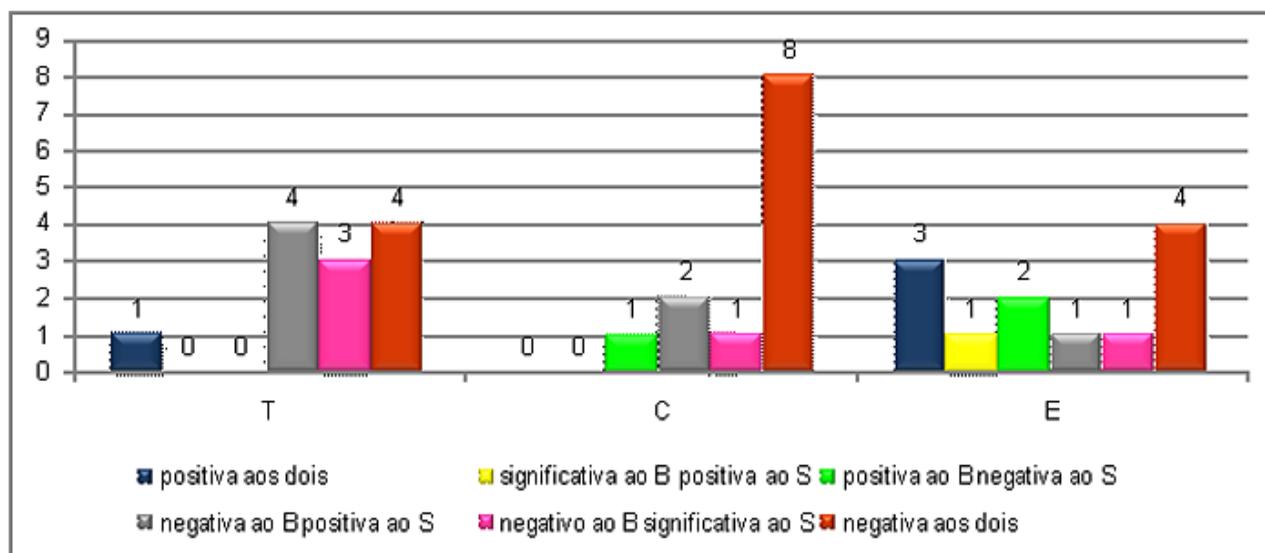


Fig. 1 – Variação individual, por grupo, após s e b

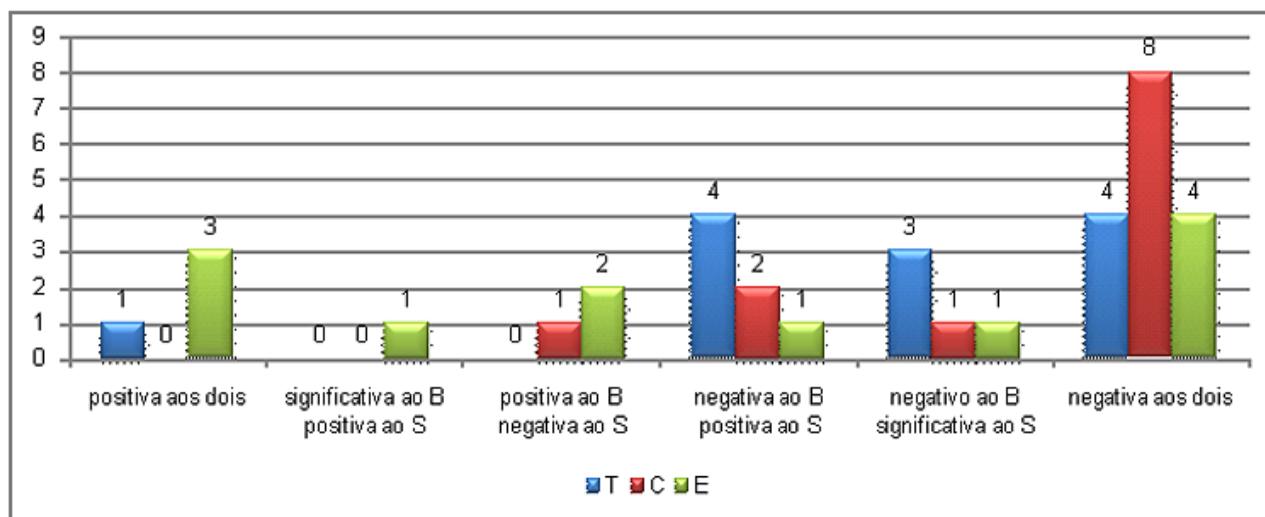


Fig. 2 – Variação individual global após s ou b

No grupo C:

- 1 elemento teve resposta positiva a **b** mas negativa a **s**;
- 2 elementos tiveram resposta positiva a **s** mas negativa a **b**;
- 1 elemento teve resposta significativa a **s** mas negativa a **b**;
- 8 elementos tiveram resposta negativa a **s** e **b**.

No grupo E:

- 3 elementos tiveram resposta positiva a ambos os fármacos;
- 1 elemento teve resposta significativa a **b** mas negativa a **s**;
- 2 elementos tiveram resposta positiva a **b** mas negativa a **s**;
- 1 elemento teve resposta positiva a **s** mas negativa a **b**;

- 1 elemento teve resposta significativa a **s** mas negativa a **b**;
- 4 elementos tiveram resposta negativa a **s** e **b**.

Com a **idade (T Vs C)** houve aumento do número de respostas negativas a ambos os fármacos (4 Vs 8); diminuição do número de respostas simultaneamente positivas a **s** e negativas a **b** (4 Vs 2).

Com a **idade e doença associada (T Vs C Vs E)** houve aumento do número de respostas negativas a ambos os fármacos, comparando com **C**, mas mantendo-se constantes comparando com **E** (4 Vs 8 Vs 4) e aumento do número de respostas simultaneamente positivas a **b** e negativas a **s** (0 Vs 1 Vs 2). Por outro lado, houve **diminuição do número** de respostas simultaneamente positivas a **s** e negativas a **b** (4 Vs 2 Vs 1).

DISCUSSÃO

A evidência existente em relação ao tratamento da asma nos idosos não é concordante face à diminuição da eficácia dos β -miméticos de curta acção. Ullah et al estudaram a influência da idade na resposta do doente asmático ao tratamento com salbutamol e brometo de ipratrópio e concluíram que, no jovem, os efeitos beta-adrenérgicos são comparáveis aos atropínicos mas, com a idade, diminuem e os atropínicos mantêm-se constantes²⁰. Tal não se verificou no nosso estudo, onde o efeito de **s** foi superior ao de **b** em ambos os grupos etários (T e C), mantendo-se com a idade.

Também Vestal num estudo de sensibilidade dos beta-adrenoreceptores no idoso concluiu que, com a idade, há uma diminuição da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos à terapêutica²¹. Em estudo mais recente, feito para avaliar a resposta à broncodilatação com beta-miméticos em indivíduos normais jovens e idosos, concluiu-se que os idosos têm maior HRB à metacolina, apesar de valores ventilatórios basais idênticos aos dos indivíduos mais jovens. Nesse estudo, adiantava-se, para explicação dos resultados, por um lado, o défice de equilíbrio no idoso, entre as actividades β -adrenérgica, alfa-adrenérgica e colinérgica (com aumento da actividade colinérgica) e, por outro, o facto do sistema β -adrenérgico modular a neurotransmissão colinérgica a um nível pré-juncional, aumentando a sensibilidade da acetilcolina endógena aos agonistas colinérgicos²². Ainda, num outro estudo, o número de respondedores e o grau de resposta aos beta-miméticos foi maior no grupo de jovens com asma, sendo consistente com uma menor contribuição do músculo liso brônquico (onde se localizam os receptores β -adrenérgicos)²³.

Em sentido contrário, existem estudos concluindo pela não existência de diferenças relacionadas com a idade, na resposta aos fármacos em causa.

Num estudo comparativo, entre um grupo de adultos jovens e outro de idosos, ambos com asma estável, submetidos a broncodilatação com albuterol num dia e com brometo de ipratrópio noutra, houve, nos dois grupos, mais respostas com o salbutamol (no dos jovens, a reversibilidade apenas para o salbutamol aconteceu no triplo de doentes, em relação aos que mostraram reversibilidade apenas para o brometo). No grupo de idosos, nenhum mostrou reversibilidade apenas para o brometo. Houve ainda tendência para o idoso mostrar maior resposta para ambos os fármacos, que os adultos jovens.

Igualmente, outros estudos vêm no sentido do anterior. Um, que avaliou a interferência da idade na resposta

broncodilatadora ao β -mimético ou ao β -mimético+ipratrópio, após broncoconstricção induzida pela metacolina, não encontrou diferenças. Mostrou, ainda, que o uso contínuo dos β -agonistas, causa atenuação da resposta broncodilatadora ao β -agonista, aumentando esta com o grau de broncoconstricção²⁴.

No entanto, os indivíduos estudados tinham valores basais normais e não tinham sido expostos à terapêutica crónica com broncodilatadores ou corticosteróides inalados.

Uma provável explicação para a diminuição do efeito broncodilatador dos β -adrenérgicos de curta acção é a exposição crónica aos agonistas β_2 . A resposta da via aérea aos agonistas β_2 é modelada pelos adrenoreceptores do músculo liso mas, também, por receptores β pré-juncionais nos nervos parassimpáticos pós gangliónicos. Estes, têm como função inibir a transmissão colinérgica, ou seja, quando estimulados inibem o controlo parassimpático do tónus broncomotor. Deste modo, havendo dessensibilização destes receptores há aumento da broncoconstricção basal²⁵.

O tónus do músculo liso e a reactividade são primariamente afectados pelos receptores acoplados à subunidade G-alfa-s (relaxante) e à G-alfa-q (contráctil). A *cross-talk* entre os receptores β agonistas e o receptor de sinal G-alfa-q resulta num aumento da resposta contráctil. Em vez de uma simples perda de relaxamento pelo uso comum dos β -agonistas (pela dessensibilização dos receptores) há um aumento da resposta contráctil, modelada pela expressão do gene PLC - β_1 (potencial alvo terapêutico)²⁶.

Alguns estudos recentes indicam que a variação genética do gene ADRB2 pode influenciar a *downregulation*, a perda da broncoprotecção e levar a uma exagerada expressão inflamatória²⁷. Recentemente, identificou-se um mecanismo molecular que explica como a activação crónica dos receptores β_2 promove o aumento da hipereactividade brônquica, resultando mais do aumento da resposta contráctil do que da perda da actividade relaxante. O ponto fulcral desta remodelação bioquímica entre os receptores beta adrenérgicos e os G-alfa-q é a enzima PLC-beta1²⁸.

CONCLUSÃO

A análise individual da broncomotricidade nos diferentes grupos permite concluir que, com a idade, houve diminuição da labilidade brônquica independentemente do fármaco utilizado. Globalmente, nos idosos asmáticos, a resposta broncomotora foi superior à dos saudáveis, como esperado. A análise individual da positividade das respostas broncodilatadoras permitiu concluir que, com a idade nos idosos doentes, a positividade da resposta bronco-

motora aumentou em número após o brometo de ipratrópio, mas diminuiu após o salbutamol.

Tal pode ser justificado pela já descrita, mas não consensual, diminuição dos efeitos adrenérgicos com a idade, agravada pelo uso crónico de beta-miméticos de longa acção.

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.

BIBLIOGRAFIA

1. FAUCIAS, BRAUNWALD E, KASPER DL Eds et al: Harrison's Internal Medicine, 17th Ed, Chapter 9
2. LUTZ W, SANDERSON W, SHERBOV S: The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 2008;451:716-9
3. BRAMAN SS: Asthma in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003; 19(1):1957-75
4. QUADRELLI SA, RONCORONI AJ: Is Asthma in the elderly really different? *Respiration* 1998;65:347-353
5. PANAMESWARAN KP, HILDRETH AJ, KEAVEY NP et al: Asthma in the elderly: underperceived, underdiagnosed, and undertreated – a community survey. *Resp Med* 1998;92:573-7
6. COHN JE, DONOSO HD: Mechanical properties of lung in normal men over 60 years old. *J Clin Invest* 1963;42:1406-10
7. KNUDSON RJ, LEBOWITZ MD, HOLBERG CJ et al: Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-734
8. <http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol20/lessons25-27> [acedido em 02 de Março de 2007]
9. BEREND N: Normal ageing of the lung: implications for diagnosis and monitoring of asthma in older. *MJA* 2005;183(1 Suppl):28-9
10. CONNOLLY MJ, CROWLEY JJ, CHARAN NB et al: Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 1992;47:410-3
11. MORENO RH, HOGG JC, PARE PD: Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1771-180
12. SCICHILOU N, MESSINA M, BATTAGLIA S, CATALAO F, BELLER V: Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical Implications. *Eur Resp J* 2005;25:364-375
13. BARNES P: Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1289-1314
14. ENDALL MJ, WOODS KL: Responsiveness to beta adrenergic receptor stimulation: the effects of age and cardioselective. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:821-6
15. CONNOLLY MJ, KELLY C, WALTERS EH et al: An assessment of methacholine inhalation tests in elderly asthmatics. *Age Aging* 1988;17:123-8
16. CONNOLLY MD, CROWLEY JJ, NIELSON CP et al: Peripheral mononuclear leukocyte B adrenoreceptors and non-specific bronchial responsiveness to methacholine in young and elderly normal subjects and asthmatic patients. *Thorax* 1994;49:26-32
17. 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
18. BRUSASCO V, CRAPO R, VIEGI G: ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing. *Eur Resp J* 2005;26:319-338
19. 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
20. ULLAH MI, NEWMAN GB, SAUNDERS KB: Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981;36:523-9
21. VESTAL RE, WOOD AJ, SHAND DG: Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:181-6
22. CONNOLLY MJ, CROWLEY JJ, CHARAN NB, NIELSON CP, VESTAL RE: Impaired Bronchodilator Response to Albuterol in Healthy Elderly Men and Women; *Chest* 1995;108:401-6
23. BELLIA V, CIBELLA F, CUTTITTA G et al: Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. *Chest* 1998;114:1336-42
24. PARKER AL: Aging does not affect beta-agonist responsiveness after methacholine-induced bronchoconstriction, *J Am Geriatr Soc* 2004;52(3):388-392
25. WRAIGHT JM, HANCOX RJ, HERBISON GP, COWAN JO, FLANNERY EM, TAYLOR DR: Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur Respir J* 2003; 21:810-5
26. MCGRAW D, ALMOOSA K, PAUL R, KOBILKA B, LIGGETT S: Antithetic regulation by beta-adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway beta-agonist paradox. *J Clin Invest* 2003;112:619-626
27. HIZAWA N, MAKITA H, NASUHARA Y et al: Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 2007;132(5):1485-92
28. WHITSETT JA, BACHURSKI CJ, BARNES KC et al: Biochemical Remodeling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2004;131:Suppl Functional Genomics Lung Disease

