

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Centro de Biologia da Reprodução  
Núcleo de Pesquisa em Immunopatologia e Immunologia Clínica  
Mestrado em Saúde Brasileira

Antônio Carlos Maneira Godinho Netto

**A DOSAGEM DO ÓXIDO NÍTRICO EXALADO (FeNO) NO IDOSO COM  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA**

Juiz de Fora  
2015

Antônio Carlos Maneira Godinho Netto

**A DOSAGEM DO ÓXIDO NÍTRICO EXALADO (FeNO) NO IDOSO COM  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Fernando Monteiro Aarestrup MD, PhD

Juiz de Fora  
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaboração: Sabrina Valadão Bibliotecária CRB6-2542

G585d Godinho Netto, Antônio Carlos Maneira.

A dosagem do óxido nítrico exalado (FeNO) no idoso com doença pulmonar obstrutiva / Antônio Carlos Maneira Godinho Netto. – Juiz de Fora, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2015.

73 p.; 29,7 cm.

Orientador: Fernando Monteiro Aarestrup.

Dissertação (Mestrado) - UFJF Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 69-73.

1. Óxido Nítrico Exalado. 2. Doença Pulmonar Obstrutiva. 3. Idosos. 4. FeNO. I. Fernando Monteiro Aarestrup. II. Universidade Federal de Juiz de Fora. III. Título.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

ANTÔNIO CARLOS MANEIRA GODINHO NETTO

**“A DOSAGEM DO ÓXIDO NÍTRICO EXALADO (FeNO) NO IDOSO COM  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA”**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Brasileira.

Aprovado em 23/09/2015

---

Dr. Fernando Monteiro Aarestrup – UFJF

---

Dr. Giancarlo Lucchetti - UFJF

---

Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup – UFJF

---

Dr. Jorge Montessi – FCMS/JF

---

Dr. Plínio Ramos - FCMS/JF

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha querida Vó ZÉ que me inspirou há anos a estudar os idosos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me dado força e iluminado meu caminho, encontrando na fé a coragem para sempre continuar e nunca desistir, apesar dos obstáculos.

Sou imensamente grato aos meus pais e irmãos pelo apoio incondicional. A minha esposa e filhos, pela motivação (são a grande razão para meu esforço) e compreensão dos vários momentos de ausência em suas vidas e aos demais familiares e amigos pela ajuda e apoio indispensáveis a execução deste trabalho.

Agradeço também ao meu amigo Plínio Ramos por sua ajuda profissional e decisiva em vários momentos desta pesquisa.

Finalmente, agradeço ao caríssimo professor Fernando Aarestrup, responsável pela grande oportunidade que tive em minha vida profissional e também pela forma respeitosa e generosa que me orientou, cedendo seus conhecimentos e genialidade.

## RESUMO

A imunossenescência e a diminuição da função pulmonar que ocorrem com o envelhecimento tornam o idoso mais vulnerável as doenças respiratórias obstrutivas crônicas. A dosagem do óxido nítrico exalado (FeNO) na avaliação do processo inflamatório da asma na criança e adulto jovem está bem sedimentado por pesquisas e, apesar de não ser invasivo, ter boa aceitabilidade e apresentar resultados imediatos tem poucos estudos em idosos. Nosso estudo tem como objetivo principal avaliar a possível contribuição do FeNO para o diagnóstico de doenças respiratórias obstrutivas em idosos através de um estudo descritivo transversal onde a amostra foi composta por 202 idosos que frequentam o ambulatório do Hospital Therezinha de Jesus em Juiz de Fora. Passaram pela avaliação de sintomas clínicos através da aplicação do módulo de Asma do teste de ISAAC modificado para o idoso e roteiro para diagnóstico de DPOC baseado nos critérios do estudo GOLD, sendo que, destes, 43 fizeram avaliação da função pulmonar (espirometria) e FeNO. Foi critério de exclusão Idosos que apresentarem Insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV, Demência, Parkinson ou sequelas de AVC, idosos em uso crônico de corticosteroides sistêmicos ou portadores de doenças que acarretam imunodeficiência, idosos que apresentem contra indicação ao uso de broncodilatadores, tabagistas ou ex-tabagistas que tenham parado de fumar há menos de 1 ano e aqueles que não concordarem em participar do estudo. Dos 202 idosos, 34 apresentaram asma (23 definitiva e 11 provável), 20 contemplaram os critérios para DPOC, 13 tiveram a sobreposição de asma + DPOC e 135 não apresentaram critérios para doença respiratória obstrutiva. Dos 43 idosos que dosaram FeNO, 10 apresentaram resultados alterados (23,2%) e 33 normais (76,7%). A média do valor de FeNO dos pacientes com asma definitiva e provável que fizeram este procedimento foi de 29,2 ppb, enquanto os não asmáticos tiveram uma média de FeNO de 17,5 ppb, com um valor de  $p=0,002$ . Os resultados do presente estudo mostram relação evidente dos níveis de FeNO com os sintomas de asma ou diagnóstico prévio de asma no paciente idoso.

**Palavras-chave:** Idoso. Asma. DPOC. Questionários. Espirometria. FeNO.

## ABSTRACT

Immunosenescence and aging-related decreases of pulmonary function make the elderly more vulnerable to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The usefulness of measurements of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) has been well documented in evaluations of asthma inflammatory processes in children and young adults. However, few reports have examined FeNO measurements in elderly patients. The main objective of this descriptive cross-sectional study was to assess the contribution of FeNO measurements in the diagnoses of obstructive pulmonary diseases in 202 elderly out patients of the Hospital Teresinha de Jesus in Juiz de Fora, Brazil. The patients' clinical symptoms were assessed with the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) asthma module for elderly patients and the diagnostic routine for COPD, which was based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria. Of the 202 patients, 43 were subjected to pulmonary function evaluations (spirometry) and FeNO measurements. The exclusion criteria included class III/IV congestive heart insufficiency, dementia, Parkinson's disease, cerebral vascular accident sequelae, chronic systemic corticosteroid use, immunodeficiency diseases, contraindications for bronchodilator use, smokers or smokers who had stopped smoking for less than one year, and patient refusal to participate. Of the 202 patients, 34 had asthma (23 definite and 11 probable), 20 fit the criteria for COPD, 13 had asthma-COPD overlap, and 135 did not fit the criteria for obstructive pulmonary disease. Of the 43 who were tested for FeNO, 10 showed altered results (23.2%), and 33 showed normal results (76.7%). The FeNO measurements were significantly increased ( $p = 0.002$ ) in the patients with definite and probable asthma (29.2 parts per billion) compared with non-asthmatic patients (17.5 parts per billion). These results suggested that elderly patients have a significant incidence of asthma-COPD overlap syndrome and that it is important that this syndrome be diagnosed in this population. In addition, this study showed a significant relationship between FeNO values and asthma symptoms or previous asthma diagnoses in elderly patients.

**Keywords:** Elderly. Asthma. COPD. Questionnaires. Spirometry. FeNO.



## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC .....	39
<b>FIGURA 2:</b> Avaliação da fração de óxido nítrico exalado - FeNO.....	42
<b>FIGURA 3:</b> Comparing the values of FeNO between asthmatics and non-asthmatics .....	59
<b>FIGURA 4:</b> Difference in the FeNO measurements in the patients with PA and DA .	59

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1:</b> Classificação da Asma quanto a gravidade .....	29
<b>TABELA 2:</b> Comparação entre os valores de corte do FeNO para diagnóstico de Asma .....	35
<b>TABELA 3:</b> Indicadores fundamentais para a consideração de um diagnóstico de DPOC .....	40
<b>TABELA 4:</b> Correlation matrix demonstrating no association between the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) and spirometric variables .....	61

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1:</b> Número de óbitos por asma no Brasil no período de 2012.....	28
<b>GRÁFICO 2:</b> Prevalência das doenças respiratórias obstrutivas, considerando a síndrome da sobreposição como Asma D e Asma P+DPOC.....	47
<b>GRÁFICO 3:</b> Prevalência das doenças respiratórias obstrutivas, considerando a sobreposição como Asma D+DPOC .....	48
<b>GRÁFICO 4:</b> Distribution of the spirometry results.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS - Ácido acetilsalicílico

ACT - Asthma Control Test

ATS - American Thoracic Society

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CV - Capacidade Vital

CVF - Capacidade Vital Forçada

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DVO - Distúrbio ventilatório obstrutivo

DVR - Distúrbio Ventilatório Restritivo

ERS - European Respiratory Society

EUA - Estados Unidos da América

FEF - Fluxo Expiratório Forçado

FeNO - Fração Exalada do Óxido Nítrico

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HMTJ - Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood

MEFT - Multiple Exhalation Flow Technique

MHC - Complexo de Histocompatibilidade

NOS - NO Sintetase

OMS - Organização Mundial de Saúde

PFE - Pico de Fluxo Expiratório Forçado Máximo

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio

TEC - Células Epiteliais Tímicas

TNF - Tumor Necrosis Factors

TRLs - Receptores Toll-like

VEF - Volume Expiratório Forçado

VVM - Ventilação Voluntária Máxima

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO</b> .....	<b>20</b>
2.1 IMUNOSSENESCENCIA: ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO .....	20
2.2 ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DO ENVELHECIMENTO PULMONAR.....	22
2.3 ESPIROMETRIA: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR.....	23
2.3.1 Conceitos Básicos.....	23
2.3.2 Interpretação dos resultados da Espirometria .....	24
2.3.3 Classificação do DPOC de acordo com a espirometria.....	24
2.4 ALTERAÇÕES DA ESPIROMETRIA NO IDOSO .....	24
2.5 INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DE DISTÚRBO VENTILATÓRIO RESTRITIVO (DVR) NA ESPIROMETRIA.....	25
2.6 A ASMA NO IDOSO.....	26
2.7 A SÍNDROME DA SOBREPOSIÇÃO DE ASMA E DPOC .....	29
2.8 FeNO.....	30
2.9 BIOLOGIA .....	30
2.10 TÉCNICA.....	31
2.11 FATORES QUE INTERFEREM NA MEDIÇÃO DO FeNO .....	32
2.12 APLICAÇÃO CLÍNICA DO FeNO NA ASMA.....	33
2.13 RELAÇÃO DO FeNO COM A ESPIROMETRIA.....	35
2.14 APLICAÇÃO CLÍNICA DO FeNO NO DPOC .....	35
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>38</b>
4.1 DESENHO EPIDEMIOLÓGICO E POPULAÇÃO AMOSTRADA .....	38
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	38
4.4 PROCEDIMENTO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	39

<b>5 ARTIGO 1: PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA SOBREPOSIÇÃO DE ASMA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) EM IDOSOS</b> .....	<b>43</b>
5.1 RESUMO.....	43
5.2 ABSTRACT .....	43
5.3 INTRODUÇÃO.....	44
5.4 MÉTODOS .....	45
5.4.1 Desenho epidemiológico e população estudada .....	45
5.4.2 Procedimento de coleta e análise de dados.....	46
5.5 RESULTADOS .....	47
5.6 DISCUSSÃO .....	48
5.7 REFERÊNCIAS.....	51
<b>6 ARTIGO 2: FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE (FeNO) MEASUREMENTS AND ASTHMA DIAGNOSES IN ELDERLY PATIENTS</b> .....	<b>54</b>
6.1 ABSTRACT .....	54
6.2 INTRODUCTION.....	54
6.3 METHODS .....	55
6.3.1 Epidemiological design and study population .....	55
6.3.2 Collection procedure and data analysis.....	56
6.3.3 Analysis of ventilation function .....	57
6.3.4 Evaluation of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO).....	57
6.3.5 Statistical analysis .....	58
6.4 RESULTS.....	58
6.5 DISCUSSION .....	61
6.6 REFERENCES.....	65
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve como idoso qualquer pessoa com 60 anos ou mais. Segundo a OMS a proporção da população de  $\geq 60$  anos cresce mais rapidamente do que qualquer outro grupo etário. Entre 1970 e 2025 é esperado um crescimento de 694 milhões. Em 2025 existirão 1.200 bilhão de idosos no mundo. Para 2050 esta expectativa é de dois bilhões, com 80% vivendo em países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). De acordo com o Censo Populacional de 2010, os brasileiros com 60 anos ou mais já somam mais de 20 milhões de indivíduos, representando 10,8 % da população total (IBGE, 2010). Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), através da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) referente ao ano de 2011, a população idosa ( $>60$ ) no Brasil, soma hoje 23,5 milhões.

Entre 1950 e 2025, a população de idosos no país crescerá dezesseis vezes contra cinco vezes a população total, o que nos colocará, em termos absolutos, como a sexta população de idosos do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

As populações envelhecem em consequência de um processo conhecido como transição demográfica, no qual há uma mudança de uma situação de mortalidade e natalidade elevadas, com populações predominantemente jovens, para uma situação com mortalidade e natalidade baixas, com aumento da proporção de idosos (FREITAS, 2011).

Paralelamente ao envelhecimento, ocorre um aumento considerável do adoecimento dentro desta faixa etária, sendo o acometimento por doenças respiratórias uma causa importante. As doenças respiratórias foram a segunda causa de internação em idosos acima de 60 anos no ano de 2008 e a quarta causa de morte no mesmo período. Excetuando-se as causas de parto e puerpério as doenças respiratórias foram as principais causas de internação no ano de 2009, considerando todas as idades. Das causas respiratórias a principal causa de internação em idosos acima de 60 anos é a pneumonia, seguida de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) e asma, no período de abril de 2011. Já em relação a mortalidade, o DPOC supera a pneumonia neste mesmo período (BRASIL, 2011).



No Brasil, um estudo epidemiológico da população de São Paulo revelou uma prevalência de DPOC em torno de 15%, enquanto a prevalência de asma ficou em torno de 10% da população geral (MENEZES et al., 2005).

DPOC afeta 14,2% dos indivíduos com mais de 65 anos, independente da história de exposição. É responsável, nos EUA, por 19,9 % de internações em adultos com idade entre 65 e 75 anos (GOONERATNE; PATEL; CORCORAN, 2010). Em um estudo, foi demonstrado que metade dos indivíduos que chegam aos 70 anos fumando desenvolvem processo obstrutivo. A prevalência é maior no sexo masculino, no branco e aumenta acentuadamente com a idade (LUNDBACK et al., 2003).

Dados de 1995 do National Health Interview Survey nos Estados Unidos da América (EUA) evidenciaram uma prevalência total de asma de 56,8 por 1.000. A maior taxa encontrava-se na população jovem abaixo de 18 anos com 74,9 por 1.000, no grupo entre 45 a 64 anos 51,6 por 1.000 e para aqueles  $\geq 65$  anos 39,8/1.000 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996). Estudos mostram que a prevalência de asma no idoso é a mesma do adulto jovem (4,5 a 12,7%), o que é menor é a taxa de idosos com diagnóstico de asma. Isso acontece porque as alterações fisiológicas do pulmão, pertinentes ao envelhecimento, as comorbidades e a polifarmácia tornam a sintomatologia da asma atípica no idoso (Yáñez et al, 2014).

Já em relação a mortalidade, a maioria das pessoas que morrem de asma são idosos. A taxa de mortalidade entre 55 e 59 anos é de 2,8/100000 enquanto entre 60 e 64 a é de 4,2 /100000 (YORGANCIOĞLU; ŞAKAR COŞKUN, 2012). De acordo com dados do DataSUS, no Brasil em 2012, tivemos 2017 óbitos por asma, destes 1370 eram idosos, o que representa 67,9% dos óbitos (BRASIL, 2011).

Pacientes com asma e DPOC podem ser distinguidos de acordo com os fatores de risco clássico que são associados a cada doença. No entanto, alguns fatores de risco podem ser comuns a ambas. Os fatores de risco para asma em indivíduos atópicos são a exposição à alérgenos. Para os não atópicos, podem ser a exposição ao cigarro, idade avançada, trabalho e condições de habitação. O tabagismo é o principal fator de risco para o DPOC (90% dos casos). A deficiência de alfa 1 antitripsina responde a 2% dos casos (BRASIL, 2011; JACKSON; HUBBARD, 2003; BARKER, 2002).

A atopia é menos incidente em indivíduos idosos asmáticos comparados com indivíduos mais jovens asmáticos, mas apresenta incidência maior do que em indivíduos idosos sem asma. É importante lembrar da asma intrínseca vista principalmente nos idosos, não tem relação com atopia e na maioria das vezes a infecção viral é o gatilho. É mais comum nas mulheres idosas, tem mais sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (AAS) e resistente ao tratamento (YORGANCIOĞLU; ŞAKAR COŞKUN, 2012). A distinção também pode ser feita por uma historia clinica detalhada e testes funcionais, mas muitos pacientes tem quadros atípicos. Este fator é particularmente importante na população idosa em que a coexistência de DPOC e asma são comuns. Em um estudo americano, em que foram estudados indivíduos com diagnóstico definido de doença pulmonar obstrutiva, foi observado que 50% destes apresentavam a coexistência de asma e DPOC, sendo estes doentes, a maioria idosos (BURROWS, 1989).

Segundo o estudo GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) a DPOC caracteriza-se pela limitação do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível, geralmente progressivo e associado a uma resposta inflamatória dos pulmões à partículas ou gases nocivos. Pela espirometria é definido quando  $VEF1/CVF < 70\%$  na prova broncodilatadora (SORIANO, 2003).

Pacientes com asma que apresentam broncoconstrição são caracterizados com chiado, aperto no peito, dispneia e tosse. A confirmação com a espirometria indica uma diminuição na relação do  $VEF1/CVF$  e reversibilidade total após prova broncodilatadora (HAN et al., 2013). Paciente com asma grave e com remodelamento brônquico podem apresentar obstrução irreversível ao fluxo aéreo e mimetizar a DPOC. Portanto em alguns casos não é possível uma distinção clara entre estas patologias sendo possível a coexistência, como já dito anteriormente (LUNDBACK, et al., 2003).

A realização de espirometria no paciente idoso pode apresentar limitações, pois para sua realização é necessário que as funções cognitivas estejam preservadas, principalmente a praxia (GOONERATNE; PATEL; CORCORAN, 2010). Além disso, na espirometria do paciente idoso o  $VEF1/CVF < 70\%$  pode ocorrer mesmo em idosos saudáveis, não fumantes e assintomáticos. Portanto, os valores de espirometria são diferentes nos idosos. Entre 65 e 85 anos, o  $VEF1/CVF$  pode ficar entre 75 e 64%, enquanto em pacientes com mais de 85 anos, esta relação

pode variar de 67 a 56%. Já a relação VEF1/CVF pós bd nunca é menor que 71% em indivíduos saudáveis (YORGANCIOĞLU; ŞAKAR COŞKUN, 2012).

O processo inflamatório crônico das vias aéreas ocupa um lugar de destaque na asma. A avaliação da inflamação nas vias aéreas pode ser realizada utilizando-se a broncoprovocação, os marcadores inflamatórios do condensado do ar exalado, a análise da celularidade e mediadores no escarro induzido e no lavado broncoalveolar e ainda, o padrão inflamatório dos fragmentos obtidos na biópsia brônquica. No entanto, são, na sua maioria, invasivos, não fornecem resultados instantâneos, e boa parte deles exige cuidados na conservação e análise das amostras. Por esses motivos, têm limitada aplicabilidade clínica, ficando a maioria deles quase sempre restrita à pesquisa. Por outro lado, a medida da Fração Exalada do Óxido Nítrico (FeNO) não é invasiva, tem boa aceitabilidade, é reprodutível, apresenta resultados imediatos (MOTA, 2011).

Há uma relação positiva entre a FeNO e a presença de eosinófilos no escarro e a de eosinófilos ativados no lavado broncoalveolar e uma relação negativa com marcadores específicos de neutrófilos, sugerindo um papel maior na inflamação eosinofílica. Tem, portanto um papel de monitorização da resposta ao tratamento da asma. Evidências experimentais têm demonstrado que a produção de óxido nítrico por eosinófilos está associada com lesão epitelial pulmonar observada na asma, uma patologia em que há o predomínio de citocinas Th2 (GARTHWAITE, 1993).

A inflamação no DPOC não tem papel prognóstico, como ocorre na asma, já que a evolução da doença vai depender mais diretamente da agressão promovida por enzimas proteolíticas e oxidação ocasionada pelas células fagocíticas. A medida do FeNO no DPOC teria uma importância maior nas exacerbações. O método MEFT (Multiple Exhalation Flow Technique) permite avaliar o aumento do NO dos bronquíolos terminais e alvéolos, permitindo desta forma indicar, precocemente, desencadeantes (como infecções) de exacerbações futuras (KHARITONOV; ALVING; BARNES, 1997; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1999; CORRADI, 1999).

Trabalhos que analisam o FeNO no idoso com doença respiratória obstrutiva são escassos e não específicos para esta faixa etária. Além disso, os dados são controversos para afirmar que o valor normal do óxido nítrico no idoso é igual ao do adulto jovem. Portanto diante das características deste exame e da grande

mortalidade e internação em idosos associadas a asma e ao DPOC respectivamente, justifica-se este trabalho.

## 2 REVISÃO

### 2.1 IMUNOSSENESCENCIA: ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO

A mais importante modificação do sistema imune que ocorre com o envelhecimento é o declínio da função das cels T, descrito por Menon et al em 1974 em camundongos e em humanos por Weksler e Hutteroth. Ocorre um aumento das células de memória em relação aquelas que não tiveram contato com antígenos, implicando em uma diminuição do potencial de reatividade a novos antígenos.

Diminuição da intensidade de proliferação dos linfócitos a estímulos (perda da capacidade replicativa) devido a uma limitação da divisão celular (limite de Hayflick). Outra alteração importante é a alteração na expressão da IL2, maior liberação de interleucinas 1 e 6, TNF alfa do que as liberadas pelos indivíduos jovens após ativação celular. O número de linfócitos no sangue periférico não mostra diminuição importante com o envelhecimento, na maioria dos estudos. Já os anticorpos para as partículas estranhas e resposta imune secundaria caem enquanto os auto anticorpos aumentam, devido a diminuição do potencial de regulação imune, geralmente IgM e IgG de baixa afinidade. (LEE; SHIN; KANG, 2012).

Ocorre também alterações na proliferação das células T, produção de citocinas e na função e no número de células T reguladoras. Tais alterações podem contribuir para o maior desenvolvimento de doenças malignas, infecções e doenças inflamatórias no envelhecimento. Justificam em parte, o aumento da prevalência e mortalidade das doenças respiratórias nesta faixa etária. Com a idade ocorre um comprometimento da regulação imunológica, levando a um certo grau de inflamação nos pulmões, com alterações fisiológicas e anatômicas que caracterizam o pulmão senescente (MEYER, 2010).

Em última análise o principal efeito do envelhecimento sobre o sistema imunológico parece ser uma alteração nas células de memória, com um incremento no sistema imune inato, gerando um processo inflamatório crônico de baixo grau,

com uma maior porcentagem de neutrófilos e menor percentual de macrófagos, com um incremento também de IL6 e IL8, porém sem gerar sintomas clínicos. Ocorre 25% de diminuição da massa real de células T e B com o envelhecimento. Estas alterações repercutem na resposta inadequada às doenças relacionadas a hipersensibilidade e gravidade das doenças autoimunes (YÁÑEZ et al. 2014).

Por muitos anos a asma em indivíduos mais velhos foi caracterizada como não atópica ou intrínseca. Porém nas 2 últimas décadas, os estudos tem demonstrado que a atopia (sensibilização de IgE por um antígeno) não é incomum neste grupo (YÁÑEZ et al. 2014).

Em relação às alterações específicas de imunidade do sistema respiratório temos um aumento na proporção de neutrófilos e redução dos macrófagos em faixas etárias mais avançadas, em lavados broncoalveolares. Ocorre também um aumento da relação CD4/CD8 e maior habilidade de macrófagos alveolares em liberar radicais livres em resposta a estímulos ambientais, provocando um grau de inflamação persistente no idoso (DUCHATEAU, 2004). Após os 50 anos ocorrem várias alterações nos pulmões, como redução na função muco-ciliar, perda de fibras elásticas e inflamação de baixo grau. Ocorre também alterações nas células mononucleares com aumento dos linfócitos T ativados. Conclui-se que o declínio observado no sistema imune nos idosos tem um papel importante no desenvolvimento de doenças respiratórias nos idosos (LEE; SHIN; KANG, 2012).

Estudos mostram a importância dos receptores Toll-like (TRLs) em doenças pulmonares associadas com a idade. Toll-like são receptores inatos imunes, responsáveis, inicialmente, pelo reconhecimento e proteção contra microrganismos. Estes estudos mostram que eles podem também responder a diversos estímulos não microbiais e que a sua alteração com o envelhecimento podem contribuir para o aumento das doenças respiratórias de característica obstrutiva no idoso. Os TRLs são receptores de reconhecimento que desempenham papéis fundamentais na detecção resposta à patógenos, mas também estão envolvidos na imunidade inata e adaptativa, que desempenham um papel importante na asma e no DPOC (VOLKOVA et al., 2012). Outro aspecto importante quando se fala em imunossenescência é o papel do timo. Ele é crucial para o desenvolvimento, manutenção e seleção de células T periféricas. Com o envelhecimento ocorre redução da produção de linfócitos T virgens, devido em parte a involução do timo.

As células epiteliais tímicas (TEC) promovem o desenvolvimento de células progenitoras linfóides comuns e manutenção de timócitos e células T periféricas.

A supressão em ratos do gene FOXP1 leva a inibição de TEC maduras e por consequência diminuição de timócitos, o que mimetiza o envelhecimento do sistema imune (GUO et al., 2012).

## 2.2 ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DO ENVELHECIMENTO PULMONAR

Os fluxos pulmonares declinam com o envelhecimento, principalmente os fluxos terminais, porque as vias periféricas diminuem seus calibres e tornam-se mais flácidas, o que não ocorre com as vias aéreas centrais (PATROCÍNIO et al., 1999).

Ocorre alteração da mobilidade da parede torácica devido a acentuação da cifose dorsal e ao aumento do diâmetro anteroposterior do tórax. Ocorre também diminuição da força dos músculos respiratórios levando a uma diminuição da capacidade inspiratória e expiratória máximas. Já no parênquima pulmonar as alterações são devidas principalmente a diminuição da elasticidade. A interação entre parede torácica, pulmão e diafragma é denominada mecânica respiratória. No idoso, esta mecânica é alterada, devido a diminuição da resistência muscular respiratória, principalmente do diafragma, que ocorre entre os 65 e 85 anos. O envelhecimento imita o enfisema pulmonar (enfisema senil), com alvéolos dilatados e diminuição da área de superfície de troca gasosa. Porém as alterações do envelhecimento são mais homogêneas do que o enfisema (YÁÑEZ et al., 2014).

O equilíbrio entre o sistema nervoso simpático e parasimpático está alterado no idoso. Ocorre um aumento dos reflexos broncoconstritores de origem colinérgica e uma diminuição dos receptores beta adrenérgicos nas vias aéreas. Já foi demonstrada a diminuição da resposta beta adrenérgica com o envelhecimento (diminuição da afinidade dos receptores), havendo estudos que mostram uma diminuição da resposta aos broncodilatadores com a idade (PATROCÍNIO et al., 1999).

## 2.3 ESPIROMETRIA: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

### 2.3.1 Conceitos Básicos

- a) **Capacidade Vital (CV):** É o volume de ar máximo que pode ser expirado após uma inspiração máxima;
- b) **Capacidade Vital Forçada (CVF):** É o volume de ar que pode ser expirado, tão rápida e completamente quanto possível, após uma inspiração profunda máxima;
- c) **Volume Expiratório no Primeiro Segundo (VEF1):** É o volume máximo que um indivíduo consegue expirar no primeiro segundo de uma expiração máxima;
- d) **Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF):** Resultado da fração que representa o VEF1 em relação a CVF;
- e) **Fluxo Expiratório Forçado 25% (FEF25%):** Significa o fluxo expiratório forçado de  $\frac{1}{4}$  da CVF. É muito próximo do VEF1;
- f) **Fluxo Expiratório Forçado 50% (FEF50%):** Significa o fluxo expiratório forçado no ponto médio da CVF;
- g) **Fluxo Expiratório Forçado 75% (FEF75%):** Significa o fluxo expiratório forçado de  $\frac{3}{4}$  da CVF;
- h) **Fluxo Expiratório Forçado 25-75% (FEF25-755):** Representa a velocidade que o ar sai exclusivamente dos brônquios.



### 2.3.2 Interpretação dos resultados da Espirometria

- a) Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO):** Diminuição do VEF1 e /ou do VEF1 /CVF e / ou FEF25-75% diminuído.
- b) Restritivo:** CV diminuída com VEF1 e VEF1/CVF normais ou aumentados.

### 2.3.3 Classificação do DPOC de acordo com a espirometria

A classificação do DPOC, de acordo com o estudo GOLD se divide em estádios de I a IV. O estágio I é a doença leve, assintomática ou com poucos sintomas, com VEF1 pós-bd de 80% e VEF1/CVF inferior a 0,7 pós- bd.

No estágio II a doença é moderada e redução da capacidade física bem como a dispnéia já são percebidas. VEF1 <80 % pós-bd e VEF1/CVF inferior a 0,7 pós-bd.

O estágio III, doença grave é caracterizada clinicamente por sintomas respiratórios frequentes e repercussões sistêmicas. O VEF1 está entre 30 e 50% e VEF1/CVF inferior a 0,7 pós-bd e hipoxemia intensa.

No estágio IV, doença muito grave, o paciente é limitado pela dispneia nas atividades básicas de vida diária e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca direita. O VEF1 <30% e o VEF1/CVF inferior a 0,7 pós-bd (SORIANO, 2003).

## 2.4 ALTERAÇÕES DA ESPIROMETRIA NO IDOSO

Ocorre um declínio da função pulmonar à partir da quarta década, com redução do FEV1 em cerca de 30 ml /ano e à partir dos 70 anos 60 ml/ano. Com isso, FEV1/CVF deve ser considerado alterado no idoso quando menor que 64% em idoso de 65 a 85 anos e menor que 56% em idosos com mais de 85 anos (YÁÑEZ et al., 2014).

No estudo SARA, 2003, realizado com 128 idosos asmáticos retirados de um estudo de coort, 20% destes pacientes tinham diagnóstico incorreto de DPOC pela espirometria e quase 30 % não tinham diagnóstico de nenhuma doença respiratória (BELLIA et al., 2000).

A maioria dos idosos pode realizar espirometria de acordo com as diretrizes internacionais. O envelhecimento em si não pode ser considerado um fator de risco para má qualidade da espirometria, e sim, o comprometimento cognitivo e funcional (PEZZOLI et al., 2003). As recomendações relativas as doenças respiratórias obstrutivas indicam papel significativo no diagnóstico e acompanhamento do DPOC e um papel auxiliar no diagnóstico de asma (HAN et al., 2013; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2010). Doenças degenerativas muito comuns nesta faixa etária podem levar a dificuldade na compreensão do procedimento e menor cooperação para realizar o exame (CZAJKOWSKA-MALINOWSKA; TOMALAK; RADLIŃSKI, 2013).

Fatores que influenciam positivamente a realização correta da espirometria no idoso são a capacidade do técnico, sexo feminino, idosos mais jovens, melhor estado mental, eutrofia e maior escolaridade. Uma boa capacidade de aprendizagem e destreza são pré-requisitos básicos para uma espirometria de boa qualidade, aspectos que comumente estão afetados nos idosos. A qualidade técnica da realização da espirometria influencia muito os resultados (ENRIGHT; LEHMANN, 2009).

## 2.5 INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DE DISTÚRBIO VENTILATÓRIO RESTRITIVO (DVR) NA ESPIROMETRIA

A diminuição da CVF isoladamente, não pode identificar de maneira confiável o DVR em pessoas idosas. Já a CVF dentro dos parâmetros de normalidade, pode excluir DVR em idosos. A maioria dos estudos epidemiológicos sobre prevalência de DVR baseiam se na redução da CVF na espirometria. A medida do TLC (Total Lung Capacity) é o padrão ouro para doença pulmonar restritiva é realizada pela pletismografia. Este procedimento necessita de ser realizado em ambulatório especializado, é caro e demorado. Além disso, no idoso é

mais prevalente a presença de comorbidades que podem diminuir a TLC, como as deformidades da caixa torácica, escoliose, insuficiência cardíaca congestiva e doenças neuromusculares (SCARLATA. et al., 2009).

A fibrose pulmonar, também mais prevalente nesta faixa etária, é a etiologia de pior prognóstico do DVR (SCARLATA. et al., 2009).

Em estudo realizado por Aaron e colaboradores quase metade dos pacientes com padrão de DVR pela espirometria não tiveram confirmação pelas medidas de volume pulmonar. Para qualquer paciente com um volume corrente baixo, a medição dos volumes pulmonares é necessária antes que o paciente seja diagnosticado como tendo uma doença pulmonar restritiva (AARON; DALES; CARDINAL, 1999).

A CVF pode estar diminuída em ambos os distúrbios, restritivo ou obstrutivo e conclui-se portanto, que a CVF diminuída não pode ser considerada evidencia de restrição ventilatória, principalmente na presença de características obstrutivas na espirometria (VEF1 ou VEF1/CVF diminuídas), incorrendo em erro frequente de diagnóstico de distúrbio ventilatório misto (AARON; DALES; CARDINAL, 1999).

## 2.6 A ASMA NO IDOSO

As apresentações atípicas das doenças nos idosos ocorrem frequentemente em pacientes que apresentam multimorbidades, polifarmácia, déficit funcional e tem relação estreita com a imunossenescência. Define-se como a apresentação de sinais e podem que trazem informações de 1 ou mais enfermidades envolvidas no processo e podem ser vagas, inespecíficas ou até mesmo assintomáticas (GORZONI, M. L. et al, 2011).

A asma no idoso é mais grave e de difícil controle e menos atópica em relação aos jovens. Em uma pesquisa recente, foi detectado que cerca de 90 % da asma no idoso tem início tardio e menos de 30% destes pacientes apresentavam atopia, porem com níveis de eosinófilos no escarro e FeNO comparáveis ao adulto jovem (PARK et al., 2015). Em estudo realizado por Marincu e colaboradores, indica que os preditores mais importantes para o descontrole da asma no idoso são as exacerbações provocadas pelas infecções, história de

exposição ocupacional e obstrução persistente das vias aéreas devido a sobreposição de asma e DPOC.

Conclui que os idosos tem sido um dos principais critérios de exclusão para ensaios clínicos de asma, portanto é possível que as recomendações das diretrizes atuais não contemplem os indivíduos com mais de 60 anos. Diagnóstico de asma no idoso baseia-se nos mesmos dados clínicos e exames de diagnóstico utilizados em populações mais jovens, mas a interpretação dos dados é mais difícil (MARINCU et al., 2015).

A prevalência da asma no idoso varia de 4,5 a 12,7%. Esta variabilidade se deve ao subdiagnóstico que ocorre devido a baixa percepção dos sintomas pelos pacientes, diagnóstico diferencial complexo com DPOC e insuficiência cardíaca congestiva, exclusão dos idosos nos estudos de base populacional de asma, utilização de métodos de diagnóstico discrepantes e áreas geográficas diferente (SONG et al., 2012).

Em estudo realizado por Enright et al, com mais de 5000 idosos, foi definido 3 grupos de pacientes baseado em questionário. Asma definitiva, provável e possível .A asma definitiva , era definida com resposta positiva para 3 perguntas:

- Você teve asma?
- Você ainda tem asma?
- Este diagnóstico foi confirmado por um médico?

A asma provável era relacionada a sibilos e a sua relação com aperto no peito e a asma possível relaciona-se a alterações do sono provocadas por sintomas respiratórios. Neste estudo, 25 % dos pacientes que tiveram diagnóstico de asma provável ou possível tiveram espirometria alterada (compatível com asma) e 59% dos que responderam positivamente ao diagnóstico de asma (asma definitiva) tiveram espirometria sem alteração (ENRIGHT et al., 1999 ).

Em outro estudo de prevalência de asma em idosos, conduzido por Arif e colaboradores, também foi utilizado um questionário de auto relato e foi considerado 2 variáveis de desfecho. O paciente com asma, definido pela resposta positiva ao questionamento sobre o diagnóstico médico de asma e o paciente com sibilos, onde o questionamento é sobre presença de sibilos nos últimos 12 meses. Teve como resultado uma prevalência de asma de 4,5% e sibilos de 16,5 % (ARIF; ROHRER; DELCLOS, 2005).

A taxa de mortalidade por asma nos EUA de 2001 a 2003 foi de 10,5 por 100000, enquanto em outras faixas etárias foi de 2,5 por 100000. Tsail e colaboradores refere em seu estudo uma taxa de mortalidade por asma em idosos 4 vezes maior do que em adultos jovens (YÁÑEZ et al., 2014). No Brasil, 67,9% dos óbitos por asma ocorrem em idosos (BRASIL, 2011) (GRÁFICO 1).

**GRÁFICO 1:** Número de óbitos por asma no Brasil no período de 2012



Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

A asma tem padrão inflamatório tipo Th2, onde o alérgeno entra em contato com as células dendríticas previamente sensibilizadas presentes na mucosa brônquica, que apresentam o antígeno ligado ao MHC (Complexo de Histocompatibilidade) às células TCD4. As células TCD4 estimuladas liberam citocinas tipo Th2 (IL4, IL5 e IL13) que estimulam os linfócitos a se diferenciarem em plasmócitos produtores de IgE. A ligação de IgE com os receptores de baixa afinidade expressados pelas células B promovem a diferenciação da célula B e regulação da síntese de IgE. A degranulação e liberação de mediadores inflamatórios ocorre após a ligação da IgE (produzida por mastócitos) com a superfície de mastócitos e basófilos. Em estudo recente realizado com idosos asmáticos foi identificado uma redução da ação das células T reguladoras, que são responsáveis pela modulação da resposta inflamatória na mucosa brônquica em asmáticos, o que explicaria a maior morbidade e mortalidade da asma nesta população (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2010).

A classificação da asma encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1:** Classificação da Asma quanto a gravidade

INTERMITENTE	PERSISTENTE LEVE	PERSISTENTE MODERADA	PERSISTENTE GRAVE
<1 vez por semana	>1 vez por semana e < que 1 vez por dia	Diários mas não contínuos	Diários contínuos
Em geral sem limitação	Limitação para grandes esforços	Prejudicadas Limitação para esforços moderados	Limitação diária com exercícios leves
Ocasionais e leves	Ocasionais, porém algumas necessitam de corticoide.	Frequentes	Frequentes e graves
Raros	Ocasionais	Comum	Quase diários
<1 vez por semana	<2 vezes por semana	>2vezes por semana e <2 vezes por dia	> 2vezes ao dia
Pré-bd>80%	Pré-bd>80%	Pré-bdentre 60 e 80%	Pré- bd<60%

**FONTE:** GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2009.

## 2.7 A SÍNDROME DA SOBREPOSIÇÃO DE ASMA E DPOC

Existe uma sobreposição entre estas doenças principalmente entre os idosos. Definir asma e DPOC como entidades separadas, negligencia uma proporção considerável de pacientes com características que sobrepõem. Na asma, a inflamação crônica das vias aéreas tem sido considerada eosinofílica e mediada por células Tcd4 e no DPOC, neutrofílica e mediada por células Tcd8. Porém é observado em pacientes asmáticos tabagistas ou com doença grave inflamação neutrofílica e em pacientes com DPOC com reversibilidade a obstrução do fluxo aéreo após tratamento com cortisona, presença de inflamação eosinofílica (NAKAWAH; HAWKINS; BARBANDI, 2013; KITAGUCHI et al., 2012).

Em estudo realizado por De Marco e colaboradores, foi realizado um questionário por telefone e email, envolvendo cerca de 8000 pessoas, de 20 a 84 anos, onde foi perguntado sobre o diagnóstico médico de asma e DPOC, além de interrogar sobre fatores de risco. Teve como resultado uma prevalência de síndrome da sobreposição de asma e DPOC de 1,6%, 2,1% e 4,5%, respectivamente nas

faixas etárias de 20 a 44 anos, 45 a 64 anos e 65 a 84 anos (DE MARCO et al., 2013).

Em outro estudo, foram avaliados pacientes na faixa etária de 41 a 79 anos com diagnóstico prévio de asma e foi identificado uma prevalência de 37,9% de sobreposição com DPOC. Porcentagem mais elevada foi observada na faixa etária de 70 anos, sexo masculino e ex- tabagistas. O FEV1 estava mais baixo neste grupo de pacientes e o IgE sérico mais elevados. Pacientes com sobreposição tem pior função pulmonar, mais sintomas respiratórios e menor qualidade de vida (LEE et al., 2014).

## 2.8 FeNO

## 2.9 BIOLOGIA

O NO é sintetizado através da conversão do aminoácido L-arginina a L-citrulina e NO pela enzima NO sintetase (NOS). Existem 3 isoformas de NOS, 2 cálcio dependentes (neuronal e endotelial) e uma não depende do cálcio (iNOS) que produz concentrações nanomolares de NO que permanece estável na fase gasosa. O NO tem um efeito broncodilatador fraco através da estimulação da enzima guanilciclase e pelo mesmo mecanismo, leva a vasodilatação dos vasos pulmonares. Tem também um mecanismo broncodilatador neural ,funcionando como um neurotransmissor do sistema noradrenergico. Quando aumenta a sua concentração local promove aumento de TH2, levando a uma segregação das citocinas IL4, IL5 e IL10 que promovem a produção de IgE e do acúmulo e aderência de eosinófilos e inibe a diferenciação das células CD4 T helper em TH1 (MAZIAK et al., 2014).

O NO é produzido endogenamente em vários tipos celulares presentes no aparelho respiratório, principalmente nas células epiteliais, no endotélio vascular e em células inflamatórias (macrófagos, eosinófilos e neutrófilos).

A iNOS (inductible nitric oxide sintetase) é a isoforma enzimática que tem maior repercussão na produção de NO e sua transcrição é regulada

por citocinas pró-inflamatórias das células epiteliais e macrófagos (ABBA, 2009). Esta transcrição é regulada por citocinas pró-inflamatórias das células epiteliais e macrófagos na fase tardia da resposta inflamatória. Se a quantidade de óxido nítrico produzida for em grande concentração ocorrerá proliferação de linfócitos Th2 e eosinofílica com piora do processo inflamatório (BARNES; BELVISI, 1993).

## 2.10 TÉCNICA

O sistema mais utilizado para a medição do FeNO é a quimioluminescência. Devem ser tomadas precauções na execução do procedimento, que são orientados pela American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS).

A quimioluminescência ocorre através da reação do NO com o ozônio pode ser medida on line durante expiração lenta ou off line à partir de amostras de ar exalados recolhidos em sacos, sendo este último reservado para pessoas que tem dificuldade na realização do procedimento. A exalação deve ser feita com o palato fechado para não ter contaminação pelo NO nasal. Deve-se utilizar uma taxa de fluxo constante durante a exalação. As concentrações do FeNO originárias das vias aéreas revelam grande dependência do fluxo aéreo originário do compartimento brônquico, estando demonstrado que fluxos rápidos limitam a transparência e registram valores inferiores. A utilização recente de aparelhos mais rigorosos, permite ultrapassar estas limitações (AMERICAN THORACIC SOCIETY / EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2005; DWEIK et al., 2011).

## 2.11 FATORES QUE INTERFEREM NA MEDIÇÃO DO FeNO

- a) Idade:** A relação com a idade é positiva em crianças devido a diferença da altura (aumento da área das superfícies das vias aéreas). Em adultos os dados são conflitantes. Um estudo, encontrou relação positiva com a idade, sendo os indivíduos mais velhos (>64 a) uma diferença na medição do FeNO de 40 % em relação aos indivíduos mais jovens (35 a 44 a) (MALMBERG et



al., 2005). Já no trabalho de Travers et al não foi observado nenhuma relação. Neste estudo, foram selecionados indivíduos de 25 a 75 anos, aleatoriamente, e realizado a medição do FeNO, tendo sido observado influência no sexo (sexo masculino com valores mais elevados, tabagismo(valores de FeNO reduzidos) e em indivíduos atópicos (aumentado) (TRAVERS et al., 2007). Yubo et al também não acharam influencia da idade nos valores de FeNO, quando separaram os indivíduos com menos de 60 anos e mais de 60 anos. A média dos valores de FeNo foi de 35,1 ppb nos indivíduos com menos de 60 anos e de 32,8 ppb nos pacientes idosos (>60 anos) e com suspeita de asma (WANG et al., 2015). No entanto, em estudo publicado recentemente, com 3081 indivíduos de 6 a 80 anos, sem doença pulmonar e que teve análise detalhada por faixa etárias, percebe-se diferenças significativas com o envelhecimento. Inicialmente, foi observado aumento de 6 a 14 anos nas meninas e 6 aos 16 anos nos meninos, ocorrendo um platô até os 45 e 59 anos nas mulheres e homens respectivamente. Finalmente, um novo aumento em ambos os sexos, dos 45 anos nas mulheres e 59 anos nos homens, até os 80 anos (JACINTO et al., 2015).

- b) Gênero:** A maioria dos estudos mostram uma redução dos valores de FeNO nas mulheres em relação aos homens (MALMBERG et al., 2005; TRAVERS et al., 2007).
- c) Dados antropométricos e raça:** Positivamente relacionado com altura (18). Indivíduos não brancos e chineses apresentam valores mais elevados de FeNO do que os brancos, porem não há explicação genética para estas diferenças (MALMBERG et al., 2005; TRAVERS et al., 2007).
- d) Tabagismo:** Promove a diminuição do FeNO quando usado crônica ou agudamente. Por outro lado, com a cessação do tabagismo, tem sido mostrado aumento do FeNO (MALMBERG et al., 2005; TRAVERS et al., 2007).

- e) **Alimentos:** Alface, rabanete, gordura, cafeína e beber água aumentam o FeNO (evitar beber e comer 1 hora antes do procedimento). Álcool diminui o FeNO (MALMBERG et al., 2005; TRAVERS et al., 2007).
  
- f) **Medicação:** O corticoide é a droga que tem alteração significativa em relação a dosagem do FeNO (reduzindo) (MALMBERG et al., 2005).

## 2.12 APLICAÇÃO CLÍNICA DO FeNO NA ASMA

Alvim e colaboradores descobriram inicialmente, que ocorria um aumento do NO exalado no ar de pacientes asmáticos (ALVING; WEITZBERG; LUNDBERG, 1993). Posteriormente, em outro estudo foi descoberto que o FeNO estava relacionado com a eosinofilia de asmáticos com atopia, mas não com os asmáticos sem atopia (STEERENBERG, et al., 2003). Finalmente, Lex et al observaram relação do FeNo em eosinófilos no escarro e no lavado broncoalveolar (LEX et al., 2006).

A espirometria é o padrão ouro para o diagnóstico de DPOC e com eficácia comprovada na asma grave. Na asma leve, pode gerar dúvidas, necessitando do PFE, que apresenta grande variabilidade, restando neste caso, a broncoprovocação, que é caro, disponível apenas em serviços especializados e invasivo.

Neste contexto, o FeNO é o melhor método, pois não é invasivo, facilmente disponível e pode fazer diagnóstico inclusive na asma leve. Estudos mostram uma sensibilidade em torno de 90% e valor preditivo positivo maior que 90% em relação a precisão diagnóstica da asma pelo FeNO (MUNAKATA, 2012). Malmberg et al observaram que o FeNO tem sensibilidade maior que a espirometria no diagnóstico de asma, sensibilidade de 88% e especificidade de 92%. Sugerem também seu uso como um marcador de perda de controle, identificando a falta de adesão ao tratamento anti-inflamatório (MALMBERG et al., 2005).

De acordo com Schneider et al em pesquisa realizada com medidores portáteis de FeNO, o diagnóstico da asma também pode ser realizado com uma boa sensibilidade, sugerindo o valor de corte menor que 46 para descartar asma grave e menor que 12 para descartar asma leve e moderada (SCHNEIDER, et al., 2009). O valor de FeNO tem relação principalmente com a inflamação eosinofílica na asma

moderada, podendo estar ausente em situações de asma grave, em que pode estar presente outros tipos celulares (ABBA, 2009).

Guo et al revelaram que a combinação de IFN- $\gamma$  e IL4 ,que ocorrem naturalmente no fluido de revestimento epitelial pulmonar, conduz a manutenção de expressão de iNOS em humanos. Porém na via aérea de asmáticos o mecanismo de regulação é diferente. Vários estudos recentes revelam que a IL4 e a IL13 induzem a expressão de iNOs em células epiteliais da via respiratória em asmáticos (GUO et al., 2012).

A pesquisa realizada por Sato et al em pacientes com tosse crônica encontrou sensibilidade de 79,2% e especificidade de 91,3%, para o diagnóstico de asma, com um valor de corte de FeNO de 38,8ppb (SATO et al., 2008).

Smith et al observaram superioridade no diagnóstico de asma em relação a outros métodos inclusive em pacientes sem sintomas respiratórios evidentes. Para um valor de corte de 20 ppb, encontrou sensibilidade de 88% e especificidade de 79% (SMITH et al., 2004).

As recomendações da An official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Feno) for Clinical Applications, em 2011, incluem a avaliação da inflamação eosinofílica das vias aéreas, na determinação do uso de corticoide em indivíduos com sintomas respiratórios crônicos e no apoio do diagnóstico de asma. Refere ainda, que o diagnóstico da asma é clínico e não existe nenhum teste diagnóstico específico para esta doença (DWEIK et al., 2011).

Em relação aos valores de corte, a ATS em 2011, define que os valores menores que 25 ppb indicam pouca probabilidade de inflamação eosinofílica e capacidade de resposta a esteroides. Já os valores de FeNO maiores que 50 ppb, sugerem fortemente inflamação eosinofílica e resposta ao tratamento com esteroides. Abaixo, os principais trabalhos referentes a valor de corte do FeNO (TABELA 2).

**TABELA 2:** Comparação entre os valores de corte do FeNO para diagnóstico de Asma

	VALOR DE CORTE DO FeNO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
<b>Smith et al (2004)</b>	20 ppb	88%	79%
<b>Sato et al (2008)</b>	38,8ppb	79,2%	91,3%
<b>Schleich et al (2012)</b>	34 ppb	35%	95%
<b>Wang Yubo et al (2015)</b>	41ppb	72%	74,8%

**FONTE:** (WANG Y. et al 2015); (SATO et al., 2008); (SMITH et al., 2004); (SCHLEICH, 2012)

### 2.13 RELAÇÃO DO FeNO COM A ESPIROMETRIA

A relação dos resultados do FeNO com a espirometria foi avaliada em pesquisa realizado por Columbo et al (2013). Em seu estudo com 30 pacientes idosos asmáticos, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre FeNO e FEV1, bem como em outros valores de espirometria. Neste estudo, foi realizado questionário ACT (Asthma Control Test), FeNO e espirometria, com acompanhamento através de 120 visitas. Nas exacerbações da asma, ocorreu diminuição da pontuação do ACT para 13,3 e um aumento do FeNO para 34,5ppb, com uma redução do FEV1 para 69%. Porém, este último, sem significância estatística ( $p>0,19$ ) (COLUMBO et al., 2013).

Em outro estudo, com 416 indivíduos com idades variadas, houve uma relação negativa do ACT com o FeNO ( $p<0,002$  e  $r=0,31$ ) e nenhuma relação do FeNO com FEV1 (GEMICIOGLU et al., 2014).

### 2.14 APLICAÇÃO CLÍNICA DO FeNO NO DPOC

A inflamação das vias aéreas na DPOC é dominada por neutrófilos, sendo que a eosinofilia está presente apenas em um subconjunto de pacientes e mais

pronunciado nas exacerbações. A dosagem do FeNO é um marcador confiável do processo inflamatório eosinofílico e se mostra útil no diagnóstico da asma. A dosagem do FeNO no DPOC tem uma grande variabilidade nos trabalhos científicos, principalmente pela heterogeneidade da doença e pela redução do FeNO pelo fumo. Além disso, na DPOC com obstrução grave a realização do método pode ser dificultada. Tem poucos estudos com dosagem de FeNO no DPOC e são contraditórios (DE LAURENTIIS et al., 2008).

Em estudo, com N de 64 pacientes, 25 com asma, 14 com DPOC e 25 controles sem doenças respiratórias, o resultado mostra que o FeNO pode diferenciar DPOC de asma, mas não diferencia DPOC de pacientes normais. Outro estudo recente mostra o aumento do FeNO somente nas exacerbações (BEG et al., 2009). Estudos são conflitantes e portanto o uso de FeNO na prática clínica para o DPOC é ainda limitado. Tem utilidade na DPOC para identificar pacientes que vão se beneficiar com o uso de corticosteroide. Estudos mostram que os pacientes com DPOC podem responder de forma diferente ao tratamento dependendo do nível do FeNO.

Aumento do FeNO pode sugerir exacerbação na DPOC. Níveis de FeNO se relacionam com a gravidade da doença (DPOC). Pode aumentar mesmo no DPOC estável porém com níveis menores de FeNO do que na asma. Devido a sobreposição de valores do FeNO na DPOC e de controles normais, não deve ser usado para diagnóstico (DONOHUE, et al., 2014). O FeNO parece aumentar em pacientes com DPOC e reversibilidade parcial, com inflamação eosinofílica e que normalmente respondem a corticoterapia. Os estudos desta pesquisa sugerem que a alteração em curto prazo em valores superiores a 24% do FeNO pode refletir uma mudança clínica da DPOC (DE LAURENTIIS et al., 2008). As medidas do FeNO na DPOC tem menos repercussão clínica do que na asma, já que os valores encontrados são normais ou discretamente aumentados. Em um estudo conduzido por James e colaboradores, 200 pacientes com DPOC na faixa etária de 63 + ou – 11 anos, a prevalência de sobreposição com asma foi de 32%, tendo estes pacientes uma maior relação com o FeNO alterado (>25bpm) do que os outros fenótipos de DPOC, indicando para este grupo uma maior possibilidade de benefício com o uso de corticoide (BEG et al., 2009).

### 3 OBJETIVOS

- I. Identificar a prevalência das doenças respiratórias obstrutivas na população idosa.
- II. Avaliar a dosagem de FeNO em idosos com e sem doença pulmonar obstrutiva
- III. Correlacionar o diagnóstico clínico e espirométrico de asma e DPOC com o diagnóstico por dosagem de FeNO no paciente idoso

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO EPIDEMIOLÓGICO E POPULAÇÃO AMOSTRADA

Trata-se de um estudo observacional transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Suprema (Parecer número 791.992, de 26/08/2014) onde a amostra foi composta por 202 idosos que frequentam o ambulatório de especialidades do Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus (HMTJ) da faculdade de medicina da Suprema em Juiz de Fora, MG. Os idosos passaram pela avaliação de sintomas clínicos através da aplicação do módulo de asma do teste de ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) modificado para o idoso e roteiro para diagnóstico de DPOC baseado nos critérios do estudo GOLD, testagem da função pulmonar (Espirometria) e do FeNO no período entre outubro de 2014 até junho de 2015.

### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com 60 anos ou mais e que aceitar participar do estudo, após esclarecimentos sobre os objetivos e os procedimentos a serem realizados, mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Idosos que apresentarem Insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV, Demência, Parkinson ou sequela de acidente vascular cerebral (AVC), idosos em uso crônico de corticosteroides sistêmicos ou portadores de doenças que acarretam imunodeficiência, idosos que apresentem contra indicação ao uso de broncodilatadores, tabagistas ou ex- tabagistas que tenham parado de fumar há menos de 1 ano e aqueles que não concordaram em participar do estudo.

#### 4.4 PROCEDIMENTO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS

**a) Pesquisa de comorbidades:** Será feita através da anamnese:

- Cardiopatias (insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, insuficiência coronariana).
- Doenças neurológicas (demência, sequela de AVC, Parkinson)

**b) Diagnóstico de asma:** O questionário módulo asma ISAAC original (SOLÉ; NASPITZ, 2009), considera como asma a resposta positiva a qualquer uma das 3 perguntas abaixo (FIGURA 1):

- Alguma vez na vida você teve sibilos? (chiado no peito) ou
- Nos últimos 12 meses você teve sibilos? (chiado no peito) ou
- Alguma vez na vida você já teve asma ou bronquite?

**FIGURA 1:** International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC

<p>1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)? Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6</p> <p>2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)? Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6</p> <p>3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve? Nenhuma crise..... 1 a 3 crises..... 4 a 12 crises..... Mais de 12 crises.....</p> <p>4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito? Nunca acordou com chiado..... Menos de 1 noite por semana..... Uma ou mais noites por semana.....</p> <p>5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?</p> <p>6. Alguma vez na vida você já teve asma ou bronquite?</p> <p>7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?</p> <p>8. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?</p>
---

**FONTE:** SOLÉ; NASPITZ, 2009.

Neste estudo utilizamos questionário ISAAC módulo asma modificado para os idosos, considerando o diagnóstico de asma definitivo as respostas positivas as perguntas:



Alguma vez na vida você já teve asma ou bronquite? Acrescida da pergunta, “Confirmado por médico”? Foi considerada asma provável a resposta positiva a qualquer uma das 2 perguntas abaixo:

Alguma vez na vida você teve sibilos? (chiado no peito) ou Nos últimos 12 meses você teve sibilos? (chiado no peito)

**c) Roteiro baseado no estudo Gold para diagnóstico clínico de DPOC:** (TABELA 3) História de tabagismo maior que 20 anos /maço, com sintomas de tosse produtiva de pelo menos 2 meses em um ano em 2 anos consecutivos ou dispneia persistente e progressiva, Baseada - Estudo GOLD: (HAN et al., 2013 ) de DPOC.

**TABELA 3:** Indicadores fundamentais para a consideração de um diagnóstico de DPOC

<b>TOSSE CRÔNICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presente de modo intermitente ou todos os dias.</li> <li>- Presente, com frequência, ao longo do dia; raramente é apenas noturna.</li> </ul>
<b>PRODUÇÃO CRÔNICA DE EXPECTORAÇÃO</b>	Qualquer forma de produção crônica de expectoração pode ser indicativa de DPOC.
<b>BRONQUITE AGUDA</b>	Episódios repetidos.
<b>DISPNEIA</b>	<p>Que é:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressiva (agrava com o passar do tempo).</li> <li>- Persistente (presente todos os dias).</li> <li>- Pior com exercício.</li> <li>Pior durante infecções respiratórias.</li> </ul>
<b>HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO AOS FATORES DE RISCO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fumaça do tabaco (incluindo outras formas populares locais).</li> <li>- Poeiras e produtos químicos ocupacionais.</li> <li>- Fumaça proveniente da cozinha domiciliar e do gás de aquecimento.</li> </ul>

**FONTE:** HAN et al., 2013.

**d) Diagnóstico da síndrome da sobreposição de asma e DPOC:** Pacientes com diagnóstico de asma definitiva ou asma provável associada a DPOC, baseada nos critérios dos 2 questionários já citados

**e) Avaliação da função ventilatória:** Realizada conforme descrito por Pereira et al. (2002), com a utilização do espirômetro Pony Fx-Cosmed, (FIGURA 2), conectado a

um circuito que termina em um bocal. Os idosos, usando um clipe nasal, sentados em cadeira e com os pés apoiados no chão, serão instruídos a realizarem esforços máximos inspiratórios e expiratórios, sendo medidos:

- **Capacidade Vital (CV):** medida em litros (l), obtida na fase inspiratória da prova. Será solicitado ao idoso que respire normalmente por alguns segundos. Após esse tempo, será pedido que ele sopre todo o ar e, a seguir, realize uma inspiração máxima.
- **Capacidade Vital Forçada (CVF):** medida em litros (l), obtida pelo volume máximo de ar exalado com máximo esforço, após uma inspiração máxima. O idoso será solicitado a inspirar profundamente até o máximo possível e, a seguir, exalar com o máximo esforço.
- **Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1):** volume de ar expirado e medido no primeiro segundo da manobra da CVF.
- **Fluxo Expiratório Forçado entre os 25-75% da CVF (FEF25-75%):** medido em litros por minuto (l/min), obtido pela média dos fluxos correspondentes aos volumes situados entre 25% e 75%, ou porção média, da CVF.
- **Pico de Fluxo Expiratório Forçado Máximo (PFE):** valor máximo de fluxo detectado na prova de CVF.
- **Ventilação Voluntária Máxima (VVM):** medida em litros (l), obtida pelo volume total de ar expirado, através de movimentos respiratórios rápidos e forçados, num intervalo fixo de 12 segundos e extrapolado para 1 minuto.

**f) Avaliação da fração de óxido nítrico exalado - FeNO:** A dosagem do FeNO foi realizada com um analisador electroquímico (NIOX MINO, Aerocrine AB, Solna, Suécia), de acordo com protocolo definido pela American Thoracic Society e European Respiratory Society (ATS/ ERS). Os participantes mediram FeNO na posição sentada, em frente a um computador, o qual apresentava um

incentivador visual (programa instalado) para facilitar a manobra, que consistia em expiração forçada, em seguida, fechar os lábios firmemente ao redor do bocal e fazer uma inspiração profunda e finalmente, uma expiração normal. Foi considerado o maior valor obtido a partir de dois resultados que não diferissem mais de dez por cento entre si (fluxo expiratório de 50l/s e pressão expiratória ao nível da boca de 10cm H<sub>2</sub>O). De acordo com o documento An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications, apesar de existirem trabalhos que definem valores de referencia de FeNO para diferentes populações, é recomendado o uso de pontos de corte, a saber: valores abaixo de 25 ppb (partes por bilhão) indicam pouca probabilidade para inflamação eosinofílica, enquanto que valores entre 25 e 50 ppb são considerados intermediários e, acima disso, elevados (DWEIK, et al., 2011).

**FIGURA 2:** Avaliação da fração de óxido nítrico exalado - FeNO



**FONTE:** GODINHO NETTO, 2015.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatamos, através de nossa pesquisa, a prevalência significativa das doenças respiratórias de característica obstrutiva (DPOC, Asma) em idosos. Dentre elas, a asma foi a de maior prevalência na primeira parte de nosso estudo, baseado em avaliação clínica (questionários).

Os resultados mostram também nesta primeira etapa do estudo, a coexistência da asma com a DPOC, denominada síndrome da sobreposição de asma-DPOC. Esta situação é mais comum nesta faixa etária, e os resultados de nosso estudo são semelhantes aos já realizados em outros países. Destacamos, assim, a importância do diagnóstico da síndrome da sobreposição em idosos para que medidas terapêuticas adequadas sejam realizadas nos pacientes com essa associação de comorbidades.

O presente estudo mostra correlação significativa entre os valores de FeNO com a história prévia ou sintomas típicos de asma em idosos. A mesma relação não foi observada na avaliação da função pulmonar, onde nenhum dos pacientes identificados com asma definitiva ou asma provável na primeira etapa do estudo teve alteração na espirometria sugestiva de asma. Portanto, de acordo com os resultados deste estudo, a dosagem do FeNO pode contribuir para o diagnóstico de asma no idoso, trazendo benefício de um tratamento mais precoce e eficaz.

## REFERÊNCIAS

- AARON, S. D.; DALES, R. E.; CARDINAL, P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? **Chest**. v. 115, n. 3, p. 869-873, mar. 1999.
- ABBA, A. A. Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory diseases. **Ann Thorac Med**. v. 4, n. 4, p. 173-181, out./dez. 2009.
- ALVING, K.; WEITZBERG, E.; LUNDBERG, J. M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. **Eur Respir J**. v. 6, n. 9, p. 1368-1370, out. 1993.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY / EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 171, n. 8, p. 912-930, 2005.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 160, n. 6, p. 2104-2117, dez. 1999.
- ARIF, A.A.; ROHRER, J. E.; DELCLOS, G. L. A population-based study of asthma, quality of life, and occupation among elderly hispanic and non-hispanic whites: a cross-sectional investigation. **BMC Public Health**. v. 5, n. 97, p. 1-13, 2005.
- BARKER, A. F. Bronchiectasis. **N Engl J Med**. v. 346, n. 18, p. 1383-1393, 2002.
- BARNES, P. J.; BELVISI, M. G. Nitric oxide and lung disease. **Thorax**. v. 48, n. 10, p. 1034-1043, out. 1993.
- BEG, M. F. S. et al. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Thorac Med**. v. 4, n. 2, p. 65-70, abr./jun 2009.
- BELLIA, V. et al. Quality control of spirometry in the elderly: the SARA study. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 161, n. 4, p. 1094-1100, abr. 2000.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informações de saúde**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 21 ago. 2011.
- BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios, um panorama da Saúde no Brasil**: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
- BURROWS, B. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. **N Engl J Med**. v. 320, n. 5, p. 271, 1989.

COLUMBO, M. et al. Asthma in the elderly: the role of exhaled nitric oxide measurements. **Respir Med.** v. 107, n. 5, p. 785-787, maio 2013.

CORRADI, M. et al. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax.** v. 54, n. 7, p. 572-575, jul. 1999.

CZAJKOWSKA-MALINOWSKA, M.; TOMALAK, W.; RADLIŃSKI, J. Quality of spirometry in the elderly. **Pneumonol Alergol Pol.** v. 81, n. 6, p. 511-517, 2013.

DE LAURENTIIS, G. et al. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. **Pulm Pharmacol Ther.** v. 21, n. 4, p. 689-693, ago. 2008.

DE MARCO, R. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. **PLoS One.** v. 8, n. 5, p. 1-7, maio 2013.

DONOHUE, J. F., et al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.** v. 9, p. 745-75, jul. 2014.

DUCHATEAU, J. Immunosenescence and the lung. **Rev. Mal. Respir.** v. 21, n. 5, p. 81-87, nov. 2004.

DWEIK, R. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. **American Thoracic Documents.** v. 26, n. 8, p. 602-615, 2011.

ENRIGHT, P. L. et al. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. **Chest.** v. 116, n. 3, p. 603-613, set. 1999.

ENRIGHT, P.; LEHMANN, S. **Spirometry in old age: feasibility and interpretation.** In: BELLIA, V.; INCALZI, R. A. (Ed.). **European Respiratory Society Monograph: respiratory diseases in the elderly.** Suíça: European Respiratory Society, 2009, cap. 3, p. 25-34.

FREITAS, E. V. et al. **Tratado de geriatria e gerontologia.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GARTHWAITE J. Nitric oxide signalling in the nervous system. **Semin Neurosci.** v. 5, n. 3, p. 171-180, jun. 1993.

GEMICIOGLU, B. et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes. **Allergy Rhinol.** v. 5, n. 3, p. 157-161, jan. 2014.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention.** Bethesda, Maryland: GINA, 2009. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org>>. Acesso em: 26 mar. 2010.

GOONERATNE, N. S.; PATEL, N. P.; CORCORAN, A. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and management in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 58, n. 6, p. 1153-1162, jun. 2010.

GORZONI, M. L. et al. **Comorbidades, multimorbidades e apresentações atípicas das doenças nos Idosos**. In: FREITAS, E. V. et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GUO, J. et al. Deletion of FoxN1 in the thymic medullary epithelium reduces peripheral T cell responses to infection and mimics changes of aging. **PLoS One**. v. 7, n. 4, abr. 2012.

HAN, M. K. et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. **Lancet Respir Med**. v. 1, n. 1, p. 43-50, mar. 2013.

JACINTO, T. et al. Evolution of exhaled nitric oxide levels throughout development and aging of healthy humans. **J Breath Res**. v. 9, n. 3, maio 2015.

JACKSON, H.; HUBBARD, R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. **BMJ**. v. 327, n. 7416, p. 653-654, set. 2003.

KHARITONOV, S.; ALVING, K.; BARNES, P. J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. **Eur Respir J**. v. 10, n. 7, p. 1683-1693, jul. 1997.

KITAGUCHI, Y. et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. v. 7, p. 283-289, 2012.

LEE, N.; SHIN, M. S.; KANG, I. T-cell biology in aging, with a focus on lung disease. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 67, n. 3, p. 254-263, mar. 2012.

LEE, H. Y. et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. **Yonsei Med J**. v. 55, n. 4, p. 980-6, jul. 2014.

LEX, C. et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 174, n. 12, p. 1286-1291, dez. 2006.

LUNDBACK, B. et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in northern sweden studies. **Respir Med**. v. 97, n. 2, p. 115-122, fev. 2003.

MALMBERG, L. P. et al. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. **Allergy**. v. 60, n. 4, p. 464-468, abr. 2005.

MARINCU, I. et al. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western romania. **Clin Interv Aging**. v. 10, p. 963-967, jun. 2015.

MAZIAK, W. et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 157, n. 3, p. 998-1002, mar. 1998.

MENEZES, A. M. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the platino study in São Paulo, Brazil. **Cad Saúde Pública.** v. 21, n. 5, p. 1565-1573, 2005.

MEYER, K. C. The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the elderly. **Semin Respir Crit Care Med.** v. 31, n. 5, p. 561-574, 2010.

MOTA, A. et al. Regulatory T cells in elderly patients with asthma. **J Investig Allergol Clin Immunol.** v. 21, n. 3, p. 199-206, 2011.

MUNAKATA, M. Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. **Allergol Int.** v. 61, n. 3, p. 365-372, set. 2012.

NAKAWAH, M. O.; HAWKINS, C.; BARBANDI, F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. **J Am Board Fam Med.** v. 26, n. 4, p. 70-77, jul./ago. 2013.

PARK, H. W. et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 114, n. 1, p. 18-22, jan. 2015.

PATROCÍNIO, D. A. et al. Espirometria no idoso: estudo retrospectivo de 438 casos. **Revista de Ciências Médicas.** v. 8, n. 2, p. 49-52, maio/ago. 1999.

PEREIRA, C. A. C. et al. Espirometria. In: PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A. (Ed.). Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia.** v. 28, supl. 3, p. s1-s82, out. 2002.

PEZZOLI, L. et al. Quality of spirometric performance in older people. **Age and Ageing.** v. 32, n. 1, p. 43-46, jan. 2003.

SATO, S. et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. **Respir Med.** v. 102, n. 10, p. 1452-1459, out. 2008.

SCARLATA, S. et al. Accuracy of spirometry in diagnosing pulmonary restriction in elderly people. **Journal of the American Geriatrics Society.** v. 57, n. 11, p. 2107-2111, 2009.

SCHLEICH, F. N. Is FeNO 50 useful diagnostic tool in suspected asthma? **Int J Clin Pract.** v. 66, n. 2, p. 158-165, fev. 2012.

SCHNEIDER, A. et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement: results of a prospective diagnostic study. **Respir Res.** v. 10, n. 1, p. 1- 11, mar. 2009.



SMITH, A. D. et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 169, n. 4, p. 473-478, fev. 2004.

SOLÉ, D.; NASPITZ, C. Epidemiologia da asma: estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). **Rev Bras Alerg Immunopatol.** v. 21, n. 2, p. 38-45, 2009.

SONG, W. J. et al. Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 109, n. 4, p. 243-248, out. 2012.

SORIANO, J. B. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. **Chest.** v. 124, n. 2, p. 474-481, 2003.

STEERENBERG, P. A. et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. **Thorax.** v. 58, n. 3, p. 242-245, mar. 2003.

TRIVERS, J. et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 176, n. 3, p. 238-242, ago. 2007.

VOLKOVA, M. et al. The role of Toll-like receptors in age-associated lung diseases. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** v. 67, n. 3, p. 247-253, mar. 2012.

WANG, Y. et al. Diagnostic value and influencing factors of fractional exhaled nitric oxide in suspected asthma patients. **Int J Clin Exp Pathol.** v. 8, n. 5, p. 5570-5576, maio 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A Contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly.** Madrid, Espanha: WHO, 2002. p. 8-12.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National Health Interview Survey.** Genebra, Suíça: WHO regional publications. n. 58, 1996.

YÁÑEZ, A. et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. **World Allergy Organ J.** v. 7, n. 1, p. 8, 2014.

YORGANCIOĞLU, A.; ŞAKAR COŞKUN, A. Is the diagnosis of asthma different in elderly? **Tuberk Toraks.** v. 60, n. 1, p. 81-85, 2012.