



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**Características clínicas associadas ao padrão de
função pulmonar em pacientes com asma grave**

Ila Sobral Muniz

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Departamento de Processamento Técnico, Biblioteca Universitária de Saúde
Sistema de Bibliotecas da UFBA

M966 Muniz, Ila Sobral.

Características clínicas associadas ao padrão de função pulmonar em
pacientes com asma grave / Ila Sobral Muniz. - Salvador, 2015.
110 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

1. Asma. 2. Doença pulmonar. 3 Função pulmonar. 4. Obstrução do fluxo
aéreo. I. Cruz Filho, Álvaro Augusto Souza da. II. Universidade Federal
da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.248



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Características clínicas associadas ao padrão de função pulmonar em pacientes com asma grave

Ila Sobral Muniz

Professor-orientador: Álvaro A. Cruz

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, da área de concentração em Medicina.

Salvador (Bahia), 2015

COMISSÃO EXAMINADORA:

Membros Titulares:

- **Prof. Dr. Dirceu Solé.** Professor-doutor titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.
- **Prof. Dr. Eduardo Vieira Ponte.** Professor-doutor da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).
- **Profa. Dra. Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente).
Professora-doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Membro Suplente:

- **Prof. Dr. Álvaro A. Cruz** (Professor-orientador).
Professor-doutor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

*Você nunca sabe que resultados virão da sua ação.
Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.*

Mahatma Gandhi

Dedico este trabalho: ao meu filho Victor, que me ensina todo dia como podemos simplificar cada pequena (ou grande) coisa da vida; e aos meus pais, Agostinho e Dinéa, pelo amor e apoio irrestritos nessa jornada e em toda a minha vida.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

- Programa de Controle da Asma na Bahia (ProAR),
Universidade Federal da Bahia.
- Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.
- Núcleo de Excelência em Asma, Universidade Federal da
Bahia.

FONTES DE FINANCIAMENTO:

1. Bolsa de Estudo da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior (*CAPES*)
2. Associação ProAR

AGRADECIMENTOS:

- Ao Professor Álvaro A. Cruz, agradeço por ter aceitado me orientar e pela grande oportunidade de ser introduzida em um centro de excelência em pesquisa, contando com a sua competente liderança e grande experiência tanto acadêmica como científica.
- Ao Professor Eduardo V. Ponte, pela generosidade e grande habilidade para me fazer organizar ideias, elaborar um trabalho científico, conseguindo me incentivar e encorajar a cada dificuldade; obrigada pela disponibilidade e disposição para fazer este trabalho evoluir.
- Ao Professor Adelmir Machado, um grande mestre de metodologia científica, sempre muito acessível e disponível. Não me esquecerei do longo tempo concedido antes de uma das apresentações deste projeto ao longo do curso. Obrigada pela generosidade e pelos ensinamentos.
- Ao estatístico Valmar, pela competência, pelo inestimável apoio técnico e pela amizade. A sua entrada no Núcleo de Excelência em Asma foi um presente para mim e mudou completamente o ritmo deste trabalho.
- A toda a equipe do Núcleo de Excelência em Asma, especialmente Paula Andrade, Aline Matos, Juliana Almeida, Givaneide Lima, Ana Thereza Campos e Tarcila Albuquerque. Aprendi muito, e realmente pude ver como um trabalho imenso pode ser executado quando temos uma equipe comprometida, interessada e inteligente.
- A equipe médica e técnica do ProAR, pelo apoio e colaboração direta ou indiretamente, especialmente Dra. Ana Paula Barreto, pelos momentos

de ajuda com os pacientes, pelo grande apoio e amizade. À psicóloga Vanessa Vasquez pela amizade e imenso apoio dado.

- A Maria Conceição Santos, pelo trabalho importantíssimo na reorganização do banco de dados do trabalho original.
- Aos colegas da Pós-graduação em Ciências da Saúde, porque o aprendizado depende muito da troca de informações, de conhecimentos e experiências. E juntos fomos mudando o tom dos grandes e pequenos acontecimentos, o que tornou a nossa jornada melhor e fez dela uma experiência memorável.
- A Igor, meu irmão querido, pela correção generosa dos textos em inglês.
- Ao Professor Marcelo Guez, pelas dicas para a elaboração da dissertação.
- A todo o corpo docente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, coordenado pela Professora Cristiana Nascimento, pela organização, compromisso e competência. Foi com muito orgulho que fiz parte deste Programa. Agradeço também a atenção especial da secretária Ana Cibele, pela disponibilidade e assistência em todos os momentos.

ÍNDICE:	Página
Índice de figuras.....	3
Índice de gráficos.....	3
Índice de tabelas.....	4
I. Resumo.....	5
II. Objetivos.....	8
III. Introdução.....	10
IV. Revisão de literatura.....	13
IV.1. Descrição de asma.....	14
IV.2. A origem da asma.....	14
IV.3. Epidemiologia da asma.....	16
IV.4. Fisiopatologia: inflamação, remodelamento e obstrução do fluxo aéreo.....	17
IV.5. Diagnóstico clínico e funcional.....	21
IV.6. Fenótipos da asma: uma doença com múltiplas apresentações.....	22
IV.7. Asma e DPOC:	
IV.7.1 Asma grave e epidemiologia da obstrução do fluxo aéreo.....	24
IV.7.2 O paciente com síndrome de sobreposição asma-DPOC (ACOS).....	26
V. Casuística, material e métodos.....	28
VI. Artigo.....	36

“Irreversible airflow obstruction increases the risk of hospital admissions in severe asthma patients”	37
VII. Resultados gerais.....	58
VIII. Discussão.....	67
IX. Perspectivas de estudo.....	79
X. Conclusões.....	81
XI. Sumário/ summary.....	83
XII. Referências bibliográficas.....	86
XIII. Anexos.....	101
XIII.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	102
XIII.2 Parecer/ Resolução do Comitê de Ética em Pesquisa.....	103
XIII.3 Ficha de atendimento da visita final do estudo.....	105
XIII.4 Questionário de Controle da Asma (ACQ).....	106
XIII.5 Questionário de Qualidade de Vida na Asma (AQLQ).....	107
XIII.6 Avaliação da gravidade da asma, na primeira visita.....	109
XIII.7 Questionário de sintomas de rinite.....	110

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS:

FIGURAS:

Casuística, Material e Métodos:

FIGURA 1. Acompanhamento dos pacientes em um ano (5 visitas).....32

Artigo:

FIGURE 1. Procedures during the study follow-up period with 5 visits (1 year).....52

FIGURE 2. Distribution of patients according to the patterns of pulmonary function evaluated in the sample.....53

GRÁFICOS:

Resultados:

GRÁFICO 1. Proporção de pacientes com algum internamento no ano antes e depois do início do tratamento.....61

GRÁFICO 2. Distribuição dos 241 pacientes avaliados na amostra quanto ao padrão da função pulmonar.....62

TABELAS:

Artigo:

TABLE 1. Clinical characteristics of the sample at the first study visit.....	54
TABLE 2. Indicators of asthma control during the follow-up period.....	55
TABLE 3. Clinical characteristics of patients with severe asthma at enrollment according to their lung function pattern.....	56
TABLE 4. Indicators of asthma control during the follow-up period according to the lung function pattern.....	57

Resultados:

TABELA 1. Características descritivas dos pacientes do estudo no início do tratamento.....	60
TABELA 2. Características dos pacientes após um ano de tratamento.....	61
TABELA 3. Caracterização inicial dos pacientes com asma grave, classificados de acordo com o padrão da função pulmonar.....	63
TABELA 4. Características dos grupos de função pulmonar após um ano de seguimento.....	64
TABELA 5. Características iniciais dos pacientes classificados de acordo com o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF ₁) em dois grupos – classificação 2.....	65
TABELA 6. Características dos pacientes divididos em dois grupos de acordo com o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF ₁) após um ano de tratamento.....	66

Discussão:

TABELA 7. Estudos avaliando obstrução não reversível do fluxo aéreo.....	71
TABELA 8. Critérios de função pulmonar para classificação dos pacientes com suspeita de ACOS.....	74
TABELA 9. Critérios para identificação da síndrome de sobreposição Asma-DPOC...	75

I. RESUMO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASSOCIADAS AO PADRÃO DE FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM ASMA GRAVE. **Introdução:** A obstrução ao fluxo aéreo é o principal evento fisiopatológico na asma. A relação entre função pulmonar, sintomas e progressão da doença na asma não está definida. **Objetivo:** Avaliar a relação entre diferentes padrões de função pulmonar e características clínicas de pacientes com asma grave. Os objetivos secundários foram avaliar a frequência de obstrução não reversível do fluxo aéreo nesta amostra, e se obstrução não reversível está associada à falta de controle da asma e risco de hospitalização. **Desenho:** este estudo foi uma análise retrospectiva de uma coorte ambulatorial de um ano de tratamento. **Métodos:** Foram analisados 241 pacientes consecutivos de uma coorte com asma grave. O período de inclusão foi de 2004 a 2006. Os pacientes foram acompanhados por um ano. Eles tiveram uma avaliação médica a cada 3 meses, realizaram testes de função pulmonar na primeira e na última visita, testes alérgicos para aeroalérgenos, questionário de controle da asma (ACQ), questionário de qualidade de vida na asma (AQLQ) e foram avaliados quanto a gravidade da rinite. Os pacientes foram classificados de acordo com a função pulmonar em: função pulmonar normal, obstrução do fluxo aéreo totalmente reversível, obstrução parcialmente reversível e obstrução fixa. Os critérios para classificação foram baseados na relação VEF_1/CVF e na resposta ao broncodilatador. **Resultados:** Cinquenta e um pacientes (21%) tiveram função pulmonar normal, 62 (26%) tiveram obstrução completamente reversível, 103 (43%) tiveram obstrução parcialmente reversível e 25 (10%) tiveram obstrução fixa. O padrão de função pulmonar não foi preditor de controle dos sintomas de acordo com o ACQ. Pacientes com obstrução fixa foram mais velhos ($p < 0,01$), tiveram maior duração da asma ($p = 0,01$) e mais hospitalizações por asma ($p = 0,01$). **Conclusões:** obstrução fixa esteve associada com mais hospitalizações causadas por exacerbações da asma. Entretanto, o controle dos

sintomas da asma não foi associado com os padrões de anormalidade da função pulmonar.

Abreviaturas: VEF_1/ CVF = relação volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre capacidade vital forçada.

Palavras-chave: Asma; doença pulmonar; função pulmonar; obstrução do fluxo aéreo.

II. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Avaliar se o padrão da função pulmonar do paciente asmático está associado a características clínicas e controle da asma.

Objetivos Secundários:

1. Avaliar a frequência de obstrução não reversível do fluxo aéreo na amostra estudada e os aspectos clínicos associados à mesma.
2. Avaliar se o padrão de obstrução não reversível está associado a risco de hospitalização.

III. INTRODUÇÃO

De acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas inferiores. O diagnóstico é feito pela história de sintomas como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, que se apresentam de modo episódico ou recorrente. Pacientes com asma apresentam uma limitação variável ao fluxo aéreo expiratório (GINA, 2014). Caracteriza-se como uma doença heterogênea porque tem variadas apresentações clínicas e funcionais. Tais características são influenciadas por fatores genéticos e ambientais. As diferentes características clínicas e fisiopatológicas dos pacientes com asma são chamadas “fenótipos” e resultam da interação dos genes do paciente com o ambiente. Anteriormente, classificada apenas como leve, moderada e grave, a asma atualmente tem vários fenótipos diferentes descritos (Anderson, 2008; Moore, 2010; Wenzel, 2012). Com isso, passou a haver uma complexidade muito maior para se classificar a doença.

Recentemente, a literatura científica trouxe novos conceitos em relação à limitação do fluxo aéreo do paciente com asma. Uma das explicações para essa limitação é o processo inflamatório crônico das vias aéreas inferiores, levando a mudanças estruturais na mucosa brônquica, conhecido como “remodelamento brônquico” (Holgate, 2008). Pensava-se que o remodelamento era causado exclusivamente pela inflamação das vias aéreas, mas estudos recentes demonstraram que inflamação e remodelamento podem acontecer separadamente (Manuyakorn, 2013). O remodelamento seria o responsável pela limitação ao fluxo aéreo. A inflamação parece estar relacionada à hiperresponsividade brônquica (Bai & Knight, 2005).

Na limitação não reversível do fluxo aéreo ocorre redução da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre capacidade vital forçada (VEF₁/ CVF), que não normaliza após uso de broncodilatador (BD). Essa é uma alteração típica da

doença pulmonar obstrutiva crônica. O fenótipo da asma com obstrução fixa é mais comum em pacientes com asma de longa duração (Campo, 2013; GINA 2014).

Ainda não existem estudos avaliando, de forma detalhada, a relação entre o tipo de alteração funcional de vias aéreas e o prognóstico da asma, em uma população de pacientes com asma grave em tratamento.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Descrição da asma

A asma é uma doença crônica das vias aéreas, que afeta crianças e adultos, e cujo diagnóstico é feito baseado nos sintomas clínicos e na função pulmonar. Tem distribuição mundial e sua prevalência tem grande variação, de 1 a 18% da população em diferentes países, atingindo todos os continentes (Masoli, 2004; Bousquet, 2005; Lai, 2009).

A obstrução de vias aéreas é um dos eventos fisiopatológicos da asma. Durante muitos anos, a definição da doença incluiu a reversibilidade desta obstrução como uma das características principais. No último consenso da GINA, publicado em 2014, a asma está definida como uma síndrome que vem acompanhada de uma “limitação variável do fluxo aéreo expiratório”, sem o acréscimo de que é “reversível espontaneamente ou com broncodilatador”. Mais adiante o texto diz que os sintomas e a limitação do fluxo aéreo “podem” ser resolvidos espontaneamente ou em resposta à medicação (GINA, 2014).

IV.2. A origem da asma

Os primeiros registros da doença datam de antes de Cristo. A palavra “asma” vem da raiz grega *ασθματω*, cujo significado aproximado seria: “exalar com a boca aberta, ofegar”. A palavra *asthma* apareceu na língua inglesa por volta do ano de 1600. No início, era entendida como uma característica respiratória de uma série de condições cardíacas e pulmonares, e não como uma entidade clínica isolada (McFadden, 2004).

Muitos estudos tentam desvendar a asma do ponto de vista da evolução da doença, do quadro clínico, fisiopatológico, terapêutico e suas características genéticas. Antes do início do século passado, a asma já era referida como uma doença inflamatória

que afetava as vias aéreas (Kudo, 2013). Por volta de 1900, Brodie e Dixon demonstraram, com experimentos, que havia um estreitamento das vias aéreas causado pela contração da musculatura lisa do brônquio (Walter & Holtzman, 2005).

Ao longo dos anos, vários paradigmas sobre a patogênese foram se sucedendo, ou sendo acrescentados, na busca de uma compreensão sobre sua fisiopatologia. São eles: doença desencadeada por broncoconstricção; a hipótese de um mecanismo neurológico; o paradigma de uma doença alérgica; uma doença derivada de mediadores inflamatórios celulares; doença inflamatória com uma resposta por linfócitos T helper tipo 2 (Th2); a influência da resposta imune inata; e mais recentemente, doença de predisposição genética (Walter & Holtzman, 2005).

A asma se apresenta de forma tão heterogênea que podemos pensar que existem diferentes origens nos seus diversos fenótipos. Em 1961 foi proposta uma possível origem em comum da asma, bronquite crônica e enfisema sob a denominação de “doença pulmonar crônica não específica”. A chamada “Hipótese Holandesa” (*The Dutch Hypothesis*), nome sugerido por Fletcher em 1969, continua sendo discutida até hoje (Sluiter, 1991), mesmo já existindo muitas evidências genéticas e epidemiológicas contra o que ela sugere (Barnes, 2006). Possivelmente essa origem comum entre tais doenças existe, mas talvez não se aplique a todos os fenótipos da asma.

A cada ano, os avanços nas pesquisas vão evidenciando características diferentes, que fazem da asma uma doença com muitas apresentações em relação ao quadro clínico, ao tipo de alteração da função pulmonar, à evolução da doença e à resposta ao tratamento. Isso torna o manejo da asma um grande desafio.

IV.3. Epidemiologia da asma

Trata-se de uma doença que afeta todo o mundo, incluindo tanto países desenvolvidos como países em desenvolvimento, com uma prevalência variando de 1 a 18%. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2004, estimou que cerca de 300 milhões de indivíduos sofressem de asma (Masoli, 2004; Bousquet, 2007). A *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* (GARD) prevê que, nos próximos anos, a prevalência das doenças respiratórias crônicas, incluindo a asma, aumente ainda mais (Bousquet, 2007). Essa previsão se deve ao aumento de comunidades adotando um modo de vida moderno e ao aumento da urbanização (Bousquet, 2005). O diagnóstico de asma seguindo critérios clínicos menos rigorosos também tem sido responsável pelo aumento da prevalência (Masoli, 2004).

Um estudo multicêntrico sobre prevalência da asma, que avaliou a doença entre crianças e adolescentes, o ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) fase III, mostrou que a prevalência mundial de asma entre adolescentes de 13 a 14 anos foi de 13,7%, e entre crianças de 6 a 7 anos, foi de 11,6% (Lai, 2009). No Brasil, as prevalências foram de 24,3 % entre crianças e 19%, entre adolescentes (Sole, 2014).

Tem sido um desafio entender e estudar a prevalência da asma e seus diferentes fenótipos (Bousquet, 2010; Wenzel, 2012). Talvez o fenótipo de “asma grave” venha merecendo mais atenção, não apenas pela gravidade, mas porque essa população necessita de mais investimentos, mais atenção e necessidade de acompanhamento regular (Bel, 2010).

IV.4. Fisiopatologia: inflamação, remodelamento e obstrução do fluxo aéreo

A asma é uma doença inflamatória da mucosa brônquica caracterizada por uma obstrução normalmente reversível do fluxo aéreo, associada à hiperreatividade brônquica e inflamação (Holgate, 2008).

A hiperreatividade brônquica é a principal característica fisiopatológica da doença. Ela consiste numa acentuada contração das vias aéreas, que pode ocorrer em resposta a substâncias (ex. histamina ou metacolina), consideradas estímulos diretos. Elas atuam em receptores específicos da mucosa das vias aéreas provocando a liberação de mediadores inflamatórios, culminando com o broncoespasmo (Cockcroft & Davis, 2006; Brannan & Loughheed, 2012).

Estímulos indiretos, como exercício, alérgenos ou soluções hipertônicas, atuam através de um ou mais mecanismos, sendo mais comum atuarem através da liberação de mediadores inflamatórios (de mastócitos ou eosinófilos). Tais estímulos podem causar uma reatividade brônquica variável e geralmente reversível (Walker, 2014; Brannan & Louheed, 2012). Quando a inflamação fica mais persistente, pode ocorrer um remodelamento brônquico, caracterizado por: espessamento da camada brônquica subendotelial (levando à fibrose), alterações vasculares (angiogênese), hipertrofia da musculatura lisa e deposição na matriz extracelular (Busse, 2012).

Classicamente, se considerava que a hiperreatividade das vias aéreas era induzida por uma resposta alérgica atópica (imediate) mediada por IgE (Platts-Mills, 2001). Sabe-se, entretanto, que ocorre também uma resposta asmática tardia associada a eosinofilia e hiperreatividade.

Em estudo publicado em 2011, Baraldo *et al* avaliaram 80 crianças de 2 a 15 anos através de broncoscopia. Foram 21 com asma não eosinofílica, 34 com asma eosinofílica e 25 controles. Eles encontraram os principais achados do remodelamento nos dois grupos de pacientes com asma, sem diferença significativa entre eles. Ambos os grupos tiveram expressões de IL-4 e IL-5 aumentadas, enquanto o TGF (*transforming growth factor*)- β encontrava-se reduzido em relação aos controles. A presença de atopia nos dois grupos de asmáticos foi semelhante: 56% nas crianças com asma eosinofílica e 52% naquelas com asma não eosinofílica. Todos os pacientes com asma não eosinofílica tiveram ausência de eosinofilia periférica (< 450 células/ mm^3), mas dos 34 pacientes com asma eosinofílica, apenas 14 tinham eosinofilia periférica. Isso demonstrou que a ausência de eosinofilia periférica não excluía asma eosinofílica (Baraldo, 2011). O estudo também evidencia que é possível existir eosinófilos no tecido, sem atopia confirmada (através da IgE aumentada).

A fisiopatologia da asma atópica sempre foi associada à eosinofilia e à produção de citocinas relacionadas a uma resposta celular de linfócitos T helper CD4^+ , do tipo Th2. As citocinas conhecidas por participar deste processo são: interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, e o GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). O GM-CSF é uma proteína secretada por macrófagos, células T, mastócitos, células NK (*natural killer*), células endoteliais e fibroblastos. A IL-5 é responsável pelo crescimento, diferenciação e ativação de eosinófilos. IL-4 e IL-13 também são mediadores da diferenciação e ativação de eosinófilos, mas, além disso, atuam estimulando a síntese de imunoglobulina E (IgE) pelos linfócitos B. A IL-9, também é ativada na resposta Th2 e promove o crescimento de mastócitos. (Cockcroft & Davis, 2006; Anderson, 2008).

Porém, atualmente, outras possibilidades de resposta inflamatória são investigadas, uma vez que a hiperreatividade brônquica e o remodelamento tecidual não

estão claramente associados à inflamação. O padrão de resposta Th2 também não tem sido suficiente para justificar a heterogeneidade clínica e molecular que vem sendo vista em pacientes com asma (Anderson, 2008). Sabe-se que células Th17 também podem modular a resposta inflamatória da asma e estimular a produção de IL-17A, IL-17F e IL-22. Estas citocinas também induzem inflamação das vias aéreas e levam a contratilidade da musculatura brônquica (Kudo, 2013). Alguns asmáticos, especificamente aqueles pobres respondedores ao tratamento com esteroides, mostram infiltrações de neutrófilos nas vias aéreas. Estas células são provavelmente recrutadas pelas células produtoras de IL-17, que também produzem IL-4 (Wang, 2010).

O remodelamento brônquico acontece como consequência de mudanças na composição, quantidade, organização celular e molecular da parede das vias aéreas (Bai & Knight, 2005). Este remodelamento é caracterizado pela hiperplasia das células caliciformes, espessamento subepitelial (fibrose), hiperplasia da musculatura lisa das vias aéreas e angiogênese (Holgate, 2008; Manuyakorn, 2013).

Alguns pacientes com asma podem desenvolver uma perda progressiva da função pulmonar, com uma redução ou desaparecimento da variabilidade excessiva do fluxo aéreo. Isso pode levar ao desaparecimento da resposta ao broncodilatador com o passar dos anos, com o desenvolvimento de uma obstrução fixa do fluxo aéreo (Bai & Knight, 2005). Uma das primeiras evidências desse fato foi de um estudo de 1976 que descreveu as características macroscópicas, microscópicas e ultraestruturais de uma rede de fibras elásticas formando feixes longitudinais discretos na submucosa dos brônquios (Monkhouse & Whimster, 1976). Mais recentemente, Carrol *et al* avaliaram a submucosa de pacientes com asma fatal, asma não fatal e pacientes sem asma (grupo controle). Foi encontrado um aumento de colágeno e miofibroblastos ($p=0,05$) em feixes longitudinais nos dois grupos de pacientes com asma em relação ao grupo

controle. Os autores concluíram que mudanças nas proteínas estruturais da parede brônquica de asmáticos, resultantes da inflamação crônica das vias aéreas e/ou fatores de stress anormais, afetam as propriedades mecânicas do brônquio (Carroll, 2000).

O remodelamento da via aérea é provavelmente a principal causa da obstrução fixa (Bai & Knight, 2005; Bossley 2012). A complacência reduzida da parede da via aérea acontece por causa de uma maior deposição da matriz extracelular. As vias aéreas mostram um excesso de acúmulo de componentes da matriz, particularmente colágeno, no tecido conjuntivo subepitelial e na camada adventícia da parede da via aérea (Chetta, 1997; Ward, 2001; Liesker, 2009).

Uma atenção maior vem sendo dada para as pequenas vias aéreas. Elas se constituem na parte terminal dos brônquios, aquelas com menos de 2 mm de diâmetro, e estão envolvidas na fisiopatologia da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Hogg, 2004; Hamid, 2012). Já existem evidências que elas também estão envolvidas na patogênese da asma. Essa inflamação das pequenas vias aéreas parece ser mais grave que a inflamação que ocorre nas vias aéreas maiores (Faul, 1997; Wagner, 1998; Tulic, 2001).

Haley *et al* quantificaram, em amostras de autópsia de 5 pacientes com asma grave, a densidade celular de linfócitos (CD45+) e eosinófilos nas vias aéreas maiores e menores de 3 mm de diâmetro. O estudo identificou uma maior quantidade de eosinófilos na adventícia e uma infiltração de leucócitos nas vias aéreas menores. Essa diferença não foi encontrada nas biópsias de pacientes com fibrose cística, usados como controles (Haley, 1998).

Outro estudo, realizado no Colorado (USA), avaliou as vias aéreas por biópsia transbrônquica e encontrou um maior número de células inflamatórias nas vias distais do que nas vias aéreas proximais (Balzar, 2002).

IV.5. Diagnóstico clínico e funcional

O diagnóstico de asma costuma ser feito pela história clínica e pelos sintomas do paciente. Não há uma apresentação única. Os sintomas típicos de asma são: tosse (seca), sibilos ou chiado no peito, dispneia e aperto no peito. Os pacientes apresentam uma limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Na maioria dos casos, tais manifestações têm caráter intermitente (Levy, 2009). O diagnóstico é mais difícil de ser confirmado quando o tratamento de controle já foi iniciado.

Asma é mais provável quando existem as seguintes alterações: i) mais de um dos sintomas respiratórios; ii) variabilidade ao longo do tempo e variação de intensidade; iii) sintomas que pioram à noite ou ao acordar; iv) sintomas desencadeados por exercício, riso, alérgenos e ar frio; v) sintomas que aparecem ou pioram com infecções virais (Strek, 2006; GINA, 2014).

A limitação variável do fluxo aéreo expiratório caracteriza a principal alteração funcional da asma. Ela pode ser documentada por: i) espirometria com teste de reversibilidade positivo ao broncodilatador (BD); ii) variação diária do pico de fluxo expiratório (PFE ou *peak-flow*); iii) teste de broncoprovocação positivo; iv) aumento significativo do VEF₁ após 4 semanas de tratamento anti inflamatório (Bel, 2010; GINA, 2014).

A espirometria avalia alguns parâmetros de função pulmonar (Miller, 2005; Garcia-Rio, 2013). O aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) \geq 12% e maior que 200 ml em relação ao valor basal do paciente, após dose de 200 a 400 microgramas (mcg) de salbutamol, é considerada resposta positiva ao broncodilatador.

A variação diurna do PFE >10% ao longo de 2 semanas ou mais, confirma a variabilidade característica da asma.

Um aumento do VEF_1 >12% e >200 ml (ou variação do PFE >20%) do valor basal, após quatro semanas de tratamento, na ausência de infecção, também traduz a variação funcional da asma.

Os testes de provocação podem ser feitos com exercício ou com estímulos brônquicos. A resposta é positiva ao exercício quando ocorre uma queda >10% do VEF_1 e > 200 ml do valor basal. Os testes com metacolina ou histamina, via inalatória, são positivos quando ocorre uma queda $\geq 20\%$ do VEF_1 com doses padronizadas. Uma queda $\geq 15\%$ induzida por hiperventilação, solução salina hipertônica ou manitol também é considerada positiva (ATS, 2000; Busse, 2011). Uma maior variabilidade da função pulmonar está associada com um pior controle da asma (Reddel, 1999).

IV.6. Fenótipos da asma: uma doença com múltiplas apresentações

Asma é descrita como uma doença heterogênea porque sofre influências genéticas e ambientais. Isto leva a uma diversidade de apresentações. As múltiplas características observadas nos pacientes com asma deram origem ao termo “fenótipo” (Moore, 2007). Para se determinar um fenótipo deve-se levar em conta: sintomas, padrão de obstrução das vias aéreas, resposta ao broncodilatador, presença de exacerbações graves ou frequentes, resposta alérgica, reações a medicações (e.g. anti-inflamatórios não hormonais), idade de início, rinosinusite, índice de massa corpórea (IMC), presença de aprisionamento aéreo, espessamento da parede brônquica, inflamação com padrões eosinofílico, neutrofílico ou paucigranulocítico (Moore 2010; Lötvall, 2011; Wenzel, 2012; Campo, 2013).

Os primeiros fenótipos da asma traziam a denominação de “asma intrínseca” ou não atópica e “asma extrínseca” ou atópica (Rackemann, 1947). Na infância, três fenótipos ficaram bem conhecidos pela Coorte de Tucson: lactentes sibilantes transitórios, lactentes sibilantes persistentes e sibilantes tardios (Martinez, 1995).

A classificação baseada na gravidade dividiu a asma em leve, moderada e grave. Essa foi substituída, mais adiante, por: intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave (GINA, 2002). Em 2000, a ATS (*American Thoracic Society*) criou uma classificação para asma grave refratária, baseada em critérios maiores (uso de corticóide oral contínuo ou uso de corticoide inalatório em altas doses) e critérios menores (como uso de BD de longa ação ou outras drogas, e algumas outras características, incluindo número de exacerbações e deterioração da função pulmonar) (ATS, 2000).

O estudo SARP (*Severe Asthma Research Program*) usou três variáveis para definir cinco grupos fenotipicamente distintos (Moore, 2010; Patrawalla, 2012). As variáveis foram: VEF1 pré BD ($\geq 68\%$ ou $< 68\%$), VEF1 pós BD (≥ 108 ou $< 108\%$) e idade de início da asma (≥ 40 anos e < 40 anos). Os cinco fenótipos identificados foram: asma atópica leve, asma atópica leve a moderada, asma não atópica de início tardio, asma atópica grave, asma grave com obstrução fixa (Moore, 2010). Outros estudos trazem classificações resultantes de análise de classes latentes, com populações de dois estudos europeus (EGEA2 e o ECRHSII), mostrando oito diferentes fenótipos (Henderson, 2008; Spycher, 2008; Siroux, 2011). A análise de classes latentes é um modelo estatístico confirmatório que relaciona variáveis latentes com co-variáveis.

Ainda não existe uma uniformidade na descrição desses fenótipos. A GINA traz uma lista dos mais comuns: asma alérgica; asma não alérgica; asma de início tardio;

asma com limitação fixa do fluxo aéreo e asma com obesidade (Bel, 2004; Moore 2010; Wenzel, 2012; GINA 2014).

Quando ampliamos a definição de fenótipos, incluindo características genéticas, fisiopatológicas e identificando biomarcadores, caracterizamos os “endótipos” (Anderson, 2008; Wenzel 2012). Entretanto, ainda são necessários mais estudos para se compreender melhor e explicar a relação entre mecanismos moleculares, fisiopatológicos, apresentação clínica e evolução da asma.

IV.7. Asma e DPOC

IV.7.1 Asma grave e epidemiologia da obstrução do fluxo aéreo

Estima-se que “asma grave” ocorra entre 5% a 10% da população de pacientes com asma (Barnes, 1998; Wenzel, 2005; Streck, 2006; Moore, 2007). Atualmente, asma grave está associada com uma forma de doença não controlada, com risco aumentado de desenvolver exacerbações graves e que envolvam risco de vida. Também se denomina “asma grave” casos com declínio da função pulmonar ou pacientes que tiveram crescimento pulmonar reduzido, secundário a asma grave na infância (Guerra, 2009; Bousquet, 2010). Outras denominações para a asma grave são “asma refratária”, “asma de difícil tratamento”, “asma grave resistente ao tratamento” ou “asma não controlada” (Bousquet, 2010; Bel, 2010; Wenzel, 2012; Campo, 2013). A GINA a define como: a asma que requer tratamento com dose média ou alta de corticosteroide inalatório associado a beta-agonista de longa ação (LABA) ou outra medicação, ou que exige a adição de anti-IgE ou corticoide oral (último nível do manejo terapêutico) com a intenção de manter o quadro controlado (GINA, 2014).

Apesar de parecer pequena essa proporção de 5 a 10%, esses pacientes consomem um grande percentual dos recursos investidos em asma (Antonicelli, 2004), por isso, esse grupo torna-se alvo de grande parte das investigações em torno da doença.

Alguns pacientes graves podem persistir com alteração da função pulmonar mesmo nos períodos de remissão do quadro clínico. Buscar fatores de risco para obstrução não reversível do fluxo aéreo em pacientes com asma tem sido objetivo de vários estudos (McCarthy, 1980; Brown, 1984; Teeter, 1998; ten Brinke, 2001; Vonk, 2003; Sexton, 2013; Tai, 2014). A frequência de pacientes asmáticos com obstrução não reversível variou, de acordo com a população estudada, entre 16 e 60%.

Em um estudo norueguês, 23% dos pacientes com asma grave tinha obstrução não reversível do fluxo aéreo. Como características desses pacientes, encontrou-se: reversibilidade aumentada ao BD e tratamento de longo prazo com corticoide oral (Ulrik & Backer, 1999).

O estudo TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*), demonstrou limitação persistente do fluxo aéreo em 60% dos 1017 pacientes adultos com asma grave que foram estudados. Os fatores de risco associados foram: idade mais avançada, gênero masculino, afrodescendentes, tabagismo, sensibilidade à aspirina e maior duração da asma (Lee, 2007).

No Reino Unido, estudo com 262 pacientes asmáticos avaliou a função pulmonar de pacientes com asma em um centro de atendimento primário. Os autores não encontraram associação entre padrões de disfunção das vias aéreas e morbidade da doença nos diferentes grupos de função pulmonar. No mesmo estudo, um quarto dos pacientes (24%) apresentou alterações da espirometria normalmente associadas à doença pulmonar obstrutiva crônica, ou seja, obstrução não reversível do fluxo aéreo (Shaw, 2012).

Apesar do interesse evidente, ainda se conhece pouco sobre os fatores associados à obstrução fixa de vias aéreas na asma (ten Brinke, 2008).

IV.7.2 O paciente com síndrome de sobreposição asma-DPOC (ACOS)

A semelhança entre asma e DPOC, sobretudo em pacientes com doença iniciada após os 40 anos, pode tornar difícil o diagnóstico. Quando um paciente exibe pelo menos uma das características das duas doenças, considera-se que ele tem uma síndrome de sobreposição (*overlap syndrome*) (Gibson, 2009).

Visando facilitar a identificação da sobreposição de asma e DPOC, melhorar o diagnóstico e uniformizar a denominação, um novo capítulo sobre o tema foi incluído no último consenso da *GINA*, em 2014. *ACOS (Asthma-COPD Overlap Syndrome)* é o termo que define pacientes que têm uma forma de doença que sobrepõe características de asma e DPOC (Soler-Cataluña, 2012; GINA, 2014). São pacientes com uma limitação persistente do fluxo aéreo e que têm quadro clínico e evolução associados tanto à asma, como à DPOC (Abramson; 2012). Eles vivenciam exacerbações frequentes, têm pobre qualidade de vida, declínio da função pulmonar mais rápido e alta mortalidade (Gibson, 2009).

Em uma coorte europeia iniciada em 1991, hiperreatividade brônquica foi o segundo mais forte fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, com 15 a 17% dos casos novos (de Marco, 2011).

Estudos em asmáticos mostram uma associação entre função pulmonar reduzida ou obstrução fixa do fluxo aéreo e determinados fatores (de risco), tais como: doença de longa duração (Tashking, 2014), inexistência de rinosinusite (Lee, 2011), IgE positiva para *Aspergillus fumigatus* (Fairs, 2010).

Damera *et al* estudaram uma proteína presente na musculatura lisa brônquica, a RGS4 (*Regulator of G-protein Signaling*), que foi associada a hiperplasia da musculatura e redução da capacidade contrátil do brônquio. Sua expressão correlacionou-se significativamente com a redução da função pulmonar. Os autores sugerem que na doença grave, a musculatura brônquica pode sofrer modificações, tornando-se menos responsiva e com um diâmetro fixo da luz brônquica (Damera, 2012).

O nosso trabalho tem como hipótese a existência de diferentes anormalidades de função pulmonar em pacientes com asma grave, incluindo um padrão característico da DPOC, sem resposta ao broncodilatador. Isso difere da definição habitual de asma, conhecido como uma doença atópica, geralmente iniciada na infância, caracterizada por uma obstrução reversível do fluxo aéreo, de caráter episódico e que responde bem ao tratamento com medicação anti-inflamatória.

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

População do Estudo:

Foram incluídos pacientes consecutivos com asma grave admitidos no ambulatório central de referência do ProAR (Programa para Controle de Asma na Bahia), da Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia admitidos entre 2004 e 2006 e acompanhados durante um ano.

Descrição do Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) e características da amostra selecionada para o estudo.

O ProAR foi inaugurado em 2003 com a finalidade de desenvolver atividades de assistência, pesquisa e capacitação de profissionais para o atendimento de pacientes com asma e rinite. O ambulatório central referência está localizado em uma unidade de saúde municipal, no centro da Cidade de Salvador, Bahia (Cruz, 2010).

Os pacientes são oriundos de uma população com poucos recursos econômicos e não faziam uso de corticoide inalatório regularmente antes da admissão no ProAR. O diagnóstico de asma foi feito por um médico especialista de acordo com a presença de sintomas típicos (episódios recorrentes de dispneia e sibilância), função pulmonar normal ou com distúrbio ventilatório obstrutivo e radiografia de tórax normal ou com alterações mínimas. Caracterizaram a asma grave não controlada, na admissão deste estudo, o relato de pelo menos um dos seguintes critérios: i) sintomas diários de asma; ou ii) mais de 2 despertares noturnos por semana atribuídos a asma; ou iii) uso de mais de 2 inalações de broncodilatador de curta ação para alívio de sintomas de asma por dia.

Ademais, os pacientes apresentavam história de exacerbações, visitas a serviços de emergência e hospitalizações nos últimos 12 meses antes da admissão no ProAR.

Delineamento do Estudo:

Trata-se de uma análise retrospectiva de dados colhidos de uma coorte ambulatorial de pacientes com asma grave em uma amostra de conveniência. O período de inclusão foi entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006. Os indivíduos foram acompanhados durante um ano.

Critérios de inclusão e não inclusão:

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de asma grave não controlada, admitidos no ambulatório do ProAR;
- Maiores de 12 anos;
- Pacientes que concordassem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de não inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, estenose de traqueia, doença neuromuscular, insuficiência renal, déficit cognitivo ou qualquer outra doença extra pulmonar que interferisse na avaliação dos sintomas da asma.
- Pacientes com outras doenças pulmonares, que não fossem asma.
- Tabagismo maior que 9 anos-maço.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MCO - Universidade Federal da Bahia, em 2006.

Avaliação de pacientes:

Durante o acompanhamento da coorte foram realizadas cinco visitas, com intervalos de três meses (Visitas I, II, III, IV, V) – figura 1. Na visita I os pacientes realizaram avaliação clínica multidisciplinar com médico, enfermeira e farmacêutico, foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, relataram o histórico de atendimentos em emergência e internação hospitalar por asma no ano anterior, realizaram espirometria, teste alérgico cutâneo e receberam medicações para asma. Nas visitas intermediárias (II, III e IV) foi realizada avaliação multidisciplinar com médico, enfermeira e farmacêutico, foi fornecido medicamento para asma e foram colhidas informações referentes a atendimentos de emergência e internação hospitalar por crise de asma. Na última consulta do estudo, visita V, os pacientes repetiram espirometria, responderam aos questionários de controle de asma (*Asthma Control Questionnaire - ACQ*) e qualidade de vida de asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire - AQLQ*), e foram avaliados quanto aos sintomas de rinite (Ponte, 2008).

Figura 1 – Acompanhamento dos pacientes em um ano (5 visitas)

	V1	V2	V3	V4	V5
Avaliação médica	✓	✓	✓	✓	✓
Espirometria	✓				✓
Testes alérgicos	✓				
Dispensação de medicações	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento multidisciplinar		✓	✓	✓	✓
ACQ					✓
AQLQ					✓
Questionário de rinite					✓

ACQ = Asthma Control Questionnaire

AQLQ= Asthma Quality of Life Questionnaire

Espirometria e classificação dos padrões de função pulmonar:

As espirometrias foram realizadas no momento da inclusão no estudo (V1) e após um ano de seguimento (V5). O espirômetro Koko® (*software* PDS *Instrumentation*, Inc., Louisville, Colorado, EUA) foi usado de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS). Valores preditos para a população brasileira foram usados como referência da normalidade (Pereira, 2002).

As alterações de função pulmonar dos pacientes foram classificadas considerando a presença ou ausência de obstrução do fluxo aéreo e a reversibilidade do VEF₁. A presença de obstrução do fluxo aéreo foi caracterizada por relação VEF₁/CVF < 70% antes do uso de broncodilatador. A reversibilidade do VEF₁ foi caracterizada pelo aumento do VEF₁ ≥ 12% e 200 ml após uso de 400 mcg de salbutamol, na primeira ou na segunda espirometria do estudo. Consideramos também evidência de

reversibilidade do VEF₁ quando foi detectado aumento $\geq 10\%$ do valor do VEF₁ da primeira para a segunda espirometria, após um ano de tratamento com corticoide inalatório contínuo.

Classificação em quatro grupos (classificação 1):

Os pacientes foram então distribuídos em quatro grupos: função pulmonar normal (VEF₁/CVF > 0,7 com VEF₁ > 80% do predito) – Grupo A; obstrução totalmente reversível (VEF₁/CVF < 0,7 pré BD e VEF₁/CVF \geq 0,7 pós BD, na presença de reversibilidade do VEF₁) – Grupo B; obstrução parcialmente reversível (VEF₁/CVF < 0,7 pré e pós BD, com reversibilidade significativa do VEF₁) – Grupo C; obstrução fixa (VEF₁/CVF < 0,7 pré e pós BD, sem reversibilidade significativa do VEF₁) – Grupo D. Esta classificação foi baseada nos critérios funcionais para o diagnóstico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2011).

Análise adicional baseada no valor percentual do VEF₁ (classificação 2):

Fizemos outra classificação dos pacientes com o objetivo de avaliar as diferenças entre uma classificação baseada apenas no VEF₁ e uma classificação baseada na relação VEF₁/CVF, correlacionando-as com as características da população estudada e o controle da asma.

Os pacientes foram classificados em dois grupos: obstrução de vias respiratórias moderada a grave (VEF₁ \leq 60% do predito, antes do BD, na última espirometria do estudo) ou obstrução leve ou ausente (VEF₁ > 60% do predito, antes do BD, na última espirometria). Esse critério foi escolhido para avaliar os pacientes que não normalizam o VEF₁ mesmo com tratamento, de acordo com os critérios de controle da GINA 2011.

Teste alérgico cutâneo e avaliação de rinite:

A presença de atopia foi avaliada por meio de testes cutâneos de leitura imediata, com aeroalérgenos relevantes em nosso meio (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, pelo de cão, pelo de gato). A leitura foi feita 15 minutos após a punção e o teste foi considerado positivo com a presença de pápula maior que 3 mm em relação ao controle negativo (solução salina).

O diagnóstico da rinite foi realizado através de história e exame clínico. A gravidade da rinite foi avaliada por questionário sobre intensidade dos sintomas (Bousquet, 2002) e classificada de acordo com os critérios da iniciativa ARIA, por médico especialista.

Controle da asma:

A avaliação do controle da asma foi feita através da aplicação dos questionários ACQ-7 e AQLQ no último dia do estudo. O ACQ 7 é composto de perguntas para avaliar o controle dos sintomas de asma, o uso de medicação broncodilatadora para alívio dos sintomas e o VEF₁ (%). Quanto menor a pontuação, melhor o controle da asma. A asma é considerada controlada com escores $\leq 0,75$; parcialmente controlada com escores entre 0,75 e 1,5 e não controlada com escores $\geq 1,50$ (Leite, 2008). O AQLQ é um questionário com 32 itens que avalia a repercussão da doença na qualidade de vida do paciente. Quanto maior a pontuação (máximo de 7,0), melhor a qualidade de vida (Juniper, 1999b).

Também foram identificadas as exacerbações durante o acompanhamento, contabilizando-se o número de atendimentos em emergência e internações hospitalares por crise de asma. Hospitalização por asma durante o acompanhamento foi escolhido

como desfecho primário do estudo porque indica exacerbação da asma de maior gravidade.

Análise Estatística:

Foi utilizado o software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi feita análise de associação entre pacientes asmáticos agrupados de acordo com o padrão de alteração da função pulmonar. Utilizamos o teste do Chi-Quadrado para identificar associação entre variáveis categóricas, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis que compara três ou mais amostras independentes com variáveis contínuas ou ordinais e o teste de Mann-Whitney para comparação de duas amostras independentes com variáveis contínuas ou ordinais. Variáveis contínuas e ordinais foram expressas em mediana e amplitude interquartil. Variáveis categóricas foram expressas em valor absoluto e percentual. Essas últimas podem ser nominais, ordinais ou até mesmo contínuas, desde que agrupadas em classes.

VI. ARTIGO

“Irreversible airflow obstruction increases the risk of hospital admissions in patients with severe asthma”. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. [submetido]. Impact factor: 2.746

Irreversible airflow obstruction increases the risk of hospital admissions in patients with severe asthma

Ila Sobral Muniz^{1*}, Eduardo Vieira Ponte^{1,2*}, Valmar Bião Lima¹, Álvaro A. Cruz^{1§}

¹ProAR - Núcleo de Excelência em Asma, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

²Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, São Paulo, Brazil.

*These authors contributed equally to this work

§Corresponding author

Email addresses:

ISM: ila.muniz8@gmail.com

EVP: evponte@yahoo.com.br

VBL: valmarbiao@gmail.com

AAC: cruz.proar@gmail.com

Abstract**Background:**

Airway obstruction is the main physiopathological event in asthma. The relationship between lung function, symptoms and disease progression in asthma is not well defined. The aim of this study was to evaluate whether irreversible airway obstruction is associated with asthma control and the risk of hospitalization.

Methods:

We analyzed 241 consecutive outpatients in a cohort with severe asthma. The inclusion period was from 2004 to 2006. Patients were followed-up during one year and had appointments with a physician every three months, performed lung function test in the first and last study visit, skin prick test to aeroallergens, ACQ symptoms questionnaire, AQLQ quality of life questionnaire and they had rhinitis severity assessed. Patients were classified according to lung function into 4 categories: normal, fully reversible airway obstruction, partly reversible airway obstruction, and fixed airway obstruction.

Results:

Fifty one patients (21%) had normal lung function, 62 (26%) had fully reversible airflow obstruction, 103 (43%) had partly reversible airflow obstruction and 25 (10%) had fixed airflow obstruction. The pattern of lung function did not predict symptoms control according to the ACQ questionnaire. Patients with fixed airway obstruction were older ($p<0.01$), had increased duration of asthma ($p=0.01$) and more hospital admissions due to asthma ($p=0.01$).

Conclusion:

Fixed airway obstruction is associated with hospital admission due to exacerbation of asthma.

Abbreviations: ACQ=Asthma control Questionnaire; AQLQ= Asthma Quality of Life Questionnaire.

Background

Chronic inflammation of small airways in patients with asthma causes structural changes in bronchial mucosa, so called bronchial remodeling [1]. Bronchial remodeling is not necessarily a consequence of inflammation. There is evidence of dissociation between inflammation and remodeling [2]. Airway remodeling probably is the cause of irreversible airflow obstruction in patients with asthma. Irreversible airflow obstruction is characterized by reduction of FEV₁/FVC ratio that does not normalize after bronchodilator. This asthma phenotype is more common in long standing asthma [3,4]. Another characteristic of asthma is bronchial hyperresponsiveness, which is mostly a consequence of airway inflammation [5].

Frequency of patients with fixed airway obstruction varies according the studied population. The TENOR study (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*) found fixed limitation of airway flow in 60% of 1017 adult patients with severe asthma and without COPD. The risk factors observed were higher age, male gender, african ethnicity, history of smoking, aspirin hypersensitivity and long standing asthma [6]. In the United Kingdom, a study with 262 patients with asthma did not find an association between patterns of airway dysfunction and morbidity related to asthma. One quarter of these patients presented irreversible airway obstruction [7]. There is evidence that irreversible airway obstruction is associated with surrogates of severe disease such as increased use of oral corticosteroids [8].

Risk factors for irreversible airway obstruction in patients with asthma have been studied in recent years [6, 8-14]. However, there are no studies evaluating the

relationship between patterns of abnormalities of lung function and asthma control. The aim of this study is to evaluate whether irreversible airway obstruction is associated with hospital admission due to asthma.

Methods

This is a cohort study of outpatients with asthma. The inclusion period was from January 2004 to December 2006. Individuals were followed-up for one year.

Population and sample:

Subjects were selected consecutively from the severe asthma central reference clinic of ProAR (Programme for Control of Asthma in Bahia). The inclusion criteria were uncontrolled asthma, age more than 12 years old and signed informed consent. Exclusion criteria were smoke history of more than 10 pack/years, other lung diseases and other diseases that could interfere in the evaluation of asthma. Only patients that completed one year of follow up were included in the analysis. The study was approved by the Institutional Review Board of MCO - Universidade Federal da Bahia.

Patients enrolled in this study are from low income strata of the population of the City of Salvador, State of Bahia, Brazil, and were not in regular use of inhaled corticosteroids before enrollment. Diagnosis of asthma was made by a chest physician according the presence of typical symptoms: recurrent wheezing and dyspnea, normal or obstructive lung function and normal radiography of the chest. Criteria for uncontrolled asthma at enrollment were: i) daily symptoms of asthma; or ii) more than two night awakes per week due to asthma symptoms; or iii) use of rescue medication for asthma more than twice a day. Further, the subjects have frequent asthma exacerbations and required emergency visits and/or hospitalization in the last year.

Evaluation of the patients:

The study comprised five study visits (Visits I, II, III, IV, V) with 3 months between visits. In visit I inclusion and exclusion criteria were checked, patients reported emergency room visits and hospital admissions due to asthma before enrollment, performed lung function test, skin prick test to aeroallergens and received medications for asthma. In intermediate study visits II, III and IV patients were evaluated by a physician, received medications for asthma and reported emergency room visits and hospital admissions due to asthma. In the last study visit patients performed lung function test, answered symptoms (*Asthma Control Questionnaire - ACQ*) and quality of life (*Asthma Quality of Life Questionnaire - AQLQ*) questionnaires and were evaluated for rhinitis.

The initial prescription for asthma at visit one was inhaled budesonide (800 µg/day) and inhaled formoterol (24 µg/day). Patients received inhaled short-acting β-2 agonist to be used on demand. The physician in charge adjusted the treatment in every study visit if needed. Subjects who reported hospital admission or emergency room visit due to asthma since the last study visit or symptoms of asthma in the last 2 weeks had a 25% increase in their dose of budesonide. Patients who reported none of these conditions had a 25% decrease in budesonide. Asthma medication was dispensed on a monthly basis. Pharmacists recorded the collection of medication.

Lung function:

Lung function tests (spirometry) were performed at inclusion in the study and at last study visit. Koko® spirometer (software PDS Instrumentation, Inc., Louisville, Colorado, EUA) was used according American Thoracic Society (ATS) recommendations [15]. Predicted values for Brazilian population were used [16].

Classification of lung function considered the presence of airflow obstruction and response of Forced Expiratory Volume in one second (FEV_1). Criteria for airflow obstruction was FEV_1/FVC ratio $<70\%$ before bronchodilator. The criterion for significant response of FEV_1 was an increase of $FEV_1 \geq 12\%$ and 200 ml after 400 mcg of salbutamol, in the first or second lung function test. It was also considered a significant response of FEV_1 an increase $\geq 10\%$ from the first to the second lung function. The latter criterion indicates response to inhaled corticosteroids that was detected between exams.

Patients were classified in four groups: normal lung function ($FEV_1/FVC \geq 0.7$ and $FEV_1 > 80\%$ before bronchodilator) – Group A; fully reversible obstruction ($FEV_1/FVC < 0.7$ before bronchodilator and $FVE_1/FVC \geq 0.7$ after bronchodilator and normalization of FEV_1 after bronchodilator) – Group B; partly reversible obstruction ($FEV_1/FVC < 0.7$ before and after bronchodilator and significant response of FEV_1 and absent of normalization of FEV_1 after bronchodilator) – Group C; Fixed airway obstruction ($FEV_1/FVC < 0.7$ before and after bronchodilator and not significant response of FEV_1 and absent of normalization of FEV_1 after bronchodilator) – Group D.

Allergic skin prick-tests and rhinitis evaluation:

The definition of atopy adopted was any positive skin prick-test to aeroallergens. Relevant antigens at our environment were used; *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, dog and cat dander allergens. The wheal diameters were measured 15 minutes after puncture. The test was considered positive when at least one antigen induced a diameter 3 mm greater than the control with saline solution.

Diagnosis of rhinitis was made by a physician. The severity of rhinitis symptoms was measured with a specific questionnaire [17] and according ARIA criteria.

Asthma control:

Asthma control and quality of life were measured at the last study visit, with the ACQ-7 and AQLQ questionnaires. ACQ 7 questionnaire comprise questions about asthma symptoms, use of rescue medications and lung function. Lower scores indicate fewer symptoms. Scores ≤ 0.75 indicate controlled asthma; scores between 0.75 e 1.5 indicate partly asthma control and scores ≥ 1.50 indicate uncontrolled asthma [18]. AQLQ is a questionnaire of 32 items that evaluate the impact of asthma on patient's quality of life. Higher scores indicate better quality of life. Maximum score is 7.0 [19].

Emergency room visits and hospital admissions due to asthma exacerbations occurring during the study were accounted. Hospital admission due to asthma, during the follow-up period, was the primary endpoint of the study, because it indicates severe exacerbations.

Statistical analysis:

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) was used for the analysis. Chi-Square and Kruskal-Wallis tests were used to compare lung function groups. Ordinal and continuous variables were depicted in median and interquartile values. Categorical variables were depicted in absolute values and proportions.

Results

From January 2004 to December 2006 two hundred and forty one consecutive patients with severe asthma fulfilled the inclusion and exclusion criteria and were enrolled in this study.

Table 1 is a descriptive analysis of the study population at enrollment. At that point in time patients were not using regular inhaled corticosteroids. Female represents 82% of the sample. Median age at enrollment was 47 (35 - 56) years. Median on Body

Mass Index (BMI) was 26.7 (23.2 – 30.8) and 10% were obese according BMI > 35. Rhinitis was diagnosed in 197 patients. Median age of initial asthma symptoms was 10 (4 - 25) years old. The median number of emergency room visits per patient in the year before enrollment was 6 (6 - 20), 89% reported at least one emergency room visit. Skin prick test to aeroallergens was positive in 124 (62%) patients. At least one hospital admission due to asthma in the year before enrollment was reported by 80 (33%) patients.

Table 2 depicts characteristics of the studied population during one year of follow up, while patients were using inhaled corticosteroids. Sixty eight per cent of the population used 800 mcg per day of inhaled budesonide during the study and 11% used higher doses, up to 1200 mcg per day. Median ACQ-7 score in the last study visit was 1.9 (1.3-2.7) and median AQLQ score was 3.8 (2.9-5.2). Emergency room visits and hospital admissions due to asthma in the follow up was reported by 111 (46%) and 11 (4.6%) patients, respectively.

Table 3 is a comparison of patients during the follow up according lung function patterns. Normal lung function (Group A) was observed in 51 (21%) patients, 62 (26%) patients had fully reversible airflow obstruction (Group B), 103 (43%) patients had partly reversible airflow obstruction (Group C) and 25 (10%) patients had fixed airflow obstruction (Group D). The lung function pattern was associated with older age ($P<0.01$) and longer duration of asthma symptoms ($P=0.01$). Age of initial asthma symptom, BMI, gender, scholary, emergency room visits and hospital admissions before enrollment, and rhinitis symptoms were not associated with lung function patterns.

Table 4 compares the characteristics of patients during the follow-up period. The proportion of patients reporting hospital admission due to asthma was different between

groups ($P=0.01$). Hospital admissions was observed in no (0%) patients with normal lung function, 1 (2%) patients with complete reversible airway obstruction, 5 (5%) patients with partly reversible and 5 (20%) patients with fixed airflow obstruction. There was no association between the lung function pattern and use of inhaled corticosteroids or number of emergency room visits during the follow up. ACQ and AQLQ scores at the last study visit were not associated with lung function either.

Discussion

Our study demonstrates that in patients with severe asthma using proper treatment, the lung function pattern of fixed airflow obstruction is associated with hospital admissions due to asthma. Patients with irreversible airflow obstruction had higher frequency of hospital admissions than the other groups. This is the first study, to our knowledge, to demonstrate an association between hospital admissions due to asthma and the pattern of lung function abnormality in patients with severe asthma under regular treatment.

Symptom control measured through the ACQ score and quality of life measure through the AQLQ score were not associated with the lung function pattern. A previous study did not observe such association either [7]. A case control study nested in the cohort from ProAR, from which our sample came from, demonstrated that uncontrolled asthma and FEV_1 below 60% predicts risk of death [25].

We had 103 patients (43%) with partially reversible airflow obstruction and 25 patients (10%) with fixed airflow obstruction. We found evidence of persistent airflow limitation in both of these groups comprising 53% of the subjects in our sample. Similar rate (48.5%) was observed in a study that evaluated non-smokers with severe asthma elsewhere [11]. Previous studies with asthmatic patients found rates of fixed airflow

obstruction from 16 to 60%, but they did not adopt a standardized criteria [6,8,9,11,12,14].

It's not simple to distinguish between asthma and COPD, especially among older individuals. The population of our study has characteristics that reduce the possibility of COPD misdiagnosis among patients with asthma presenting fixed airway obstruction. Patients were evaluated by a chest physician for typical symptoms of asthma, and smoke history of more than 9 pack years was an exclusion criterion, patients had very early onset of symptoms. The frequency of rhinitis and atopy in the fixed airflow obstruction group was similar to the normal lung function group and patients had an important reduction in the rate of exacerbations with regular use of inhaled corticosteroids, from 6 (2-20) episodes of emergency room visits per patients before enrollment to 0 (0-2) episodes per patients in the follow up period. This size of effect of the treatment is in agreement with a previous study of our group that observed a 90% reduction of the number of emergency room visits in a cohort of patients with asthma that initiated treatment with inhaled corticosteroids [20].

Fixed airflow limitation is frequent among patients with long standing asthma [3, 22]. This is in agreement with our observations of longer duration of asthma among patients with fixed airflow obstruction. These observations reinforce the hypothesis that chronic airway disease in asthma may increase the chance for airway remodeling.

The Tucson cohort of 2552 individuals followed from birth concludes that the origin of airway obstruction may be related to reduced lung growth or rapid loss of lung function. The first situation applies to early onset asthma and the second situation applies to late onset asthma that overlaps with COPD [23]. In our cohort the median age of the initial asthma symptoms in the fixed airway obstruction group was 9 years old. Reduced lung growth was probably the cause of lung dysfunction in this group.

There is no uniform definition for fixed airflow limitation related to asthma. A population-based study conducted in Latin America determined that patients with clinical features of asthma and FEV_1/FVC ratio < 0.7 had “asma-DPOC” overlap [24]. Brown *et al* considered fixed airflow obstruction when FEV_1 was less than 85% after four weeks of treatment [9]. A European cohort with 26 years of follow up used the term fixed airflow obstruction for asthmatic patients with $FEV_1 < 80%$ and FEV_1 reversibility of less than 9% [12]. In a Danish study enrolling severe asthmatics without previous smoke history that were followed for 10 years with, the term “irreversible obstruction” was used for patients with $FEV_1 < 80%$ and less than 9% reversibility of the FEV_1 (Ulrik, 1999). Sexton *et al* named “fixed airflow obstruction” asthmatic patients with post bronchodilator $FEV_1 \leq 70%$ and FEV_1/FVC below the lower limit of normality [13]. In the United States a three year cohort defined “persistent airflow obstruction” a post bronchodilator $FEV_1/FVC \leq 70%$ in two consecutive evaluations [6]. This term was also used in an European study to define 132 non smoker asthmatic patients with post bronchodilator $FEV_1 < 75%$ and $FEV_1/FVC < 75%$ [11]. The criteria for irreversible airflow obstruction in our study were based on Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [28].

Conclusions

Our study demonstrated an association between fixed airflow limitation and higher rates of hospital admission due to asthma in a sample of patients with severe asthma. These observations indicate that patients with fixed airflow obstruction need careful follow-up and more aggressive treatment. It is also important to implement measures to prevent the development of irreversible airway obstruction in patients with asthma.

Competing interests

FUNDING:

Núcleo de Excelência em Asma, Universidade Federal da Bahia received funds from CNPq/FAPESB, no Edital 020/2009 (PRONEX) – 6353 – PNX0018/2009.

Authors' contributions

Ila Sobral Muniz – conception of the study, data collection, data analysis and preparation of the manuscript.

Eduardo Vieira Ponte – conception of the study, data collection, data analysis and preparation of the manuscript.

Valmar Bião Lima – Data analysis and preparation of the manuscript.

Álvaro A. Cruz – conception of the study, data analysis and preparation of the manuscript.

Acknowledgements

We acknowledge the team of ProAR and Núcleo de Excelência em Asma of Federal University of Bahia.

References

1. Holgate ST. **Pathogenesis of asthma**. Clin Exp Allergy 2008;38(6):872-897.
2. Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. **Airway remodelling in asthma and novel therapy**. Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31(1):3-10.
3. Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia S et al. **Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments**. J Investig Allergol Clin Immunol 2013;23(2):76-88.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). **Global strategy for asthma management and prevention**, 2014.
5. Bai TR, Knight DA. **Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences**. Clin Sci (Lond) 2005;108(6):463-477.

6. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. **Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study.** *Chest* 2007;132(6):1882-1889.
7. Shaw D, Green R, Berry M et al. **A cross-sectional study of patterns of airway dysfunction, symptoms and morbidity in primary care asthma.** *Prim Care Respir J* 2012;21(3):283-287.
8. Ulrik CS, Backer V. **Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma.** *Eur Respir J* 1999;14(4):892-896.
9. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. **Asthma and irreversible airflow obstruction.** *Thorax* 1984; 39:131-136.
10. Teeter JG & Bleecker ER. **Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics.** *Chest* 1998; 113:272-77.
11. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ et al. **Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma.** *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 744-48.
12. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM et al. **Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up.** *Thorax* 2003; 58:322-327.
13. Sexton P, Black P, Wu L et al. **Fixed airflow obstruction among nonsmokers with asthma:a case-comparison study.** *J Asthma* 2013;50(6):606-12.
14. Tai A, Tran H, Roberts M et al. **The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease.** *Thorax* 2014;0:1-6.
15. American Thoracic Society (ATS). **Standardization of Spirometry.** 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152: 1107–1136.

16. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. **Valores de Referencia para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta.** *J Bras Pneumol.* 1992;18:10–12.
17. Bousquet, J., Cauwenberge, P. van. **Workshop Expert Panel. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA).** *Allergy* 2002; 57:841–855.
18. Leite M, Ponte EV, Petroni J et al. **Evaluation of the Asthma Control Questionnaire validated for use in Brazil.** *J Bras Pneumol* 2008;34(10):756-763.
19. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM et al. **Development validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire.** *Eur Respir J* 1999; 14:32-38.
20. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. **Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil.** *J Bras Pneumol.* 2007; 33:15–19.
21. Ambramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del Colle EA, Aroni R, Thien F. **Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice:a mixed methods study.** *Prim Care Respir J* 2012; 21:167-73.
22. Tai A, Tran H, Roberts M et al. **Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years.** *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1572-1578.
23. Guerra S, Martinez FD. **Epidemiology of the origins of airflow limitation in asthma.** *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(8):707-711.
24. Menezes AM, Montes de OM, Perez-Padilla R et al. **Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma.** *Chest* 2014;145(2):297-304.

25. Fernandes AGO, de Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, Cruz AA. **Fatores de risco de morte em pacientes portadores de asma grave.** J Bras Pneumol 2014; 40(4): 364-372.
26. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). **Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.** Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007; NIH publication.
27. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. **FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population.** J Allergy Clin Immunol 2001; 107:61-7.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). **Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.** NHLBI/WHO Workshop Report. Updated 2011.

Figures

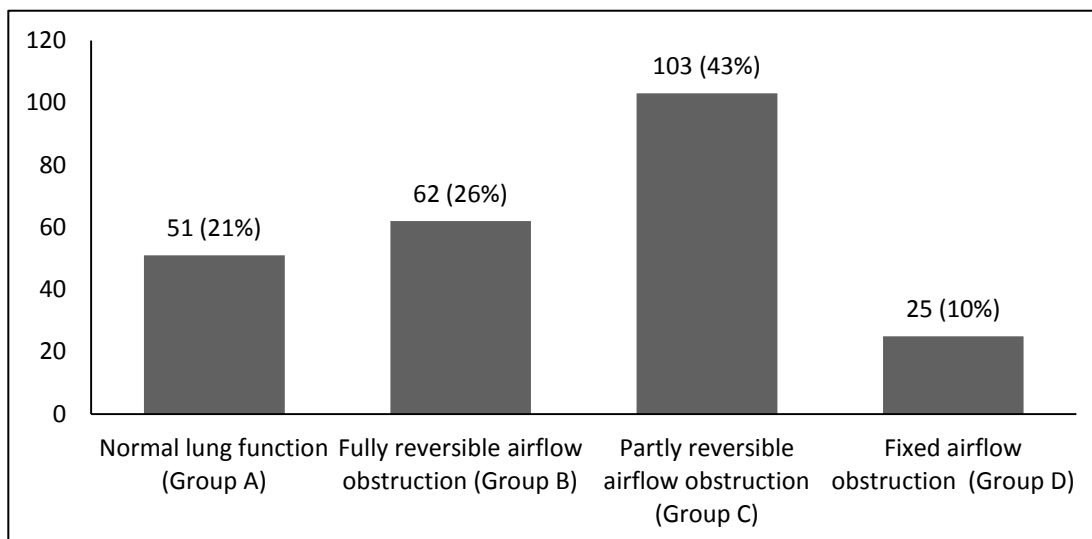
FIGURE 1 – Procedures during the study follow-up period with 5 visits (1 year):

	V1	V2	V3	V4	V5
Medical evaluation	◆	◆	◆	◆	◆
Lung function tests	◆				◆
Skin prick-test	◆				
Free medication offered		◆	◆	◆	◆
Multiprofessional care					
ACQ					◆
AQLQ					◆
Rhinitis questionnaire					◆

ACQ= Athma Control Questionnaire

AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire

FIGURE 2 – Distribution of patients according to patterns of pulmonary function evaluated in the sample.



Tables:**TABLE 1. Clinical characteristics of the sample at the first study visit**

	N=241
Female gender (%)	198 (82)
Age at enrollment in years	47 (35-56)
Body Mass Index [†]	27 (23-31)
Rhinitis severity (%)	
No rhinitis	41 (17)
Mild	119 (50)
Moderate/severe	78 (33)
Age of initial asthma symptoms	10 (4-25)
N° of emergency room visits in the year before enrollment	6 (2-20)
Patients reporting any emergency room visit before enrollment (%)	214 (89)
Patients reporting any hospital admission before enrollment (%)	80 (33)
Positive skin prick test to aeroallergens (%) [‡]	124 (62)
VEF1/CVF ratio < 0,70 post bronchodilator (%) ^Ω	120 (57)

[†]Data available for 224 patients

[‡]Data available for 200 patients

^ΩData available for 209 patients

Categorical variables depicted as absolute values and proportion, continuous and ordinal variables depicted as median and interquartile range.

TABLE 2 – Indicators of asthma control during the follow-up period

	N=241
Dose of inhaled budesonide	800 (800-800)
Number of patients using > 800 mcg/day of budesonide (%)	26 (11)
ACQ score	1.9 (1.3-2.7)
AQLQ score [†]	3.8 (2.9-5.2)
N° of emergency room visits per patient per year	0 (0-2)
N° of patients with at least one emergency room visits (%)	111 (46)
N° of patients with at least one hospital admission (%)	11 (4.6)

ACQ= asthma control questionnaire; AQLQ= asthma quality of life questionnaire

[†]Data available for 222 patients

Categorical variables depicted as absolute values and proportion, continuous and ordinal variables depicted as median and interquartile range.

TABLE 3 – Clinical characteristics of patients with severe asthma at enrollment according to their lung function pattern

	Group A (n=51)	Group B (n=62)	Group C (n=103)	Group D (n=25)	p value
Age at first study visit (years)	40 (33-49)	40 (30-51)	53 (41-62)	51 (44-63)	<0.01
Age of the initial asthma symptoms (years)	13 (5-30)	8 (4-20)	12 (5-28)	9 (3-23)	0.34
Duration of asthma (years)	23 (12-33)	26 (18-37)	30 (20-47)	39 (21-44)	0.01
Body Mass Index ^Δ	27 (26-31)	26 (22-30)	26 (23-31)	27 (24-31)	0.52
Nº of patients with Body Mass Index > 35 (%) [‡]	6 (12)	7 (12)	9 (10)	2 (9)	0.54
Female gender (%)	46 (90)	51 (82)	79 (77)	22 (88)	0.22
Nº of emergency room visits per patient in the year before enrollment	6 (2-15)	8 (3-21)	6 (2-24)	5 (1-34)	0.84
Nº of patients with at least one hospital admission due to asthma in the year before enrollment (%)	47 (92)	55 (89)	92 (89)	20 (80)	0.47
Nº of hospital admissions per patient in the year before enrollment	0 (0-1)	0 (0-1.3)	0 (0-1)	1 (0-2)	0.24
Literate patients [¶]	29 (91)	47 (96)	73 (83)	16 (89)	0.19
Rhinitis (%)					
Mild	28 (56)	24 (39)	56 (55)	11 (44)	0.89
Moderate/severe	18 (36)	27 (44)	27 (27)	6 (24)	0.07
Positive skin prick test (%) [‡]	26 (62)	32 (60)	55 (65)	11 (55)	0.94

Group A – Normal lung function, Group B – Fully reversible airflow obstruction; Group C – Partly reversible airflow obstruction; Group D – Fixed airflow obstruction.

^ΔData available for 224 patients

[¶]Data available for 187 patients

[‡]Data available for 200 patients

Categorical variables depicted as absolute values and proportion, continuous and ordinal variables depicted as median and interquartile range.

TABLE 4 – Indicators of asthma control during the follow up period according to the lung function pattern

	Group A (n=51)	Group B (n=62)	Group C (n=103)	Group D (n=25)	p value
Patients using > 800 mcg day of Budesonide (%)*	44 (86)	51 (82)	88 (85)	21 (84)	0.95
Patients with at least one emergency room visit (%)	20 (39)	27 (44)	50 (49)	14 (56)	0.13
Patients with at least one hospital admission (%)	0 (0)	1 (2)	5 (5)	5 (20)	0.01
ACQ score	1.8 (1-2.7)	2.1 (1.3-2.8)	1.8 (1.3-2.7)	2.3 (1.6-2.9)	0.38
AQLQ score [†]	3.9 (2.7-5.2)	3.5 (2.9-4.9)	4.1 (3.0-5.5)	3.9 (2.9-5.4)	0.65

Group A – Normal lung function, Group B – Fully reversible airflow obstruction; Group C – Partially reversible airflow obstruction; Group D – Fixed airflow obstruction.

ACQ = asthma control questionnaire; AQLQ = asthma quality of life questionnaire

[†]Data available for 222 patients

Categorical variables depicted as absolute values and proportion, continuous and ordinal variables depicted as median and interquartile values.

VII. RESULTADOS GERAIS

Foram atendidos 698 pacientes com asma grave no período de coleta de dados. Após exclusão de ex-tabagistas com mais de 10 anos-maço e pacientes com alterações radiológicas, restaram 301 pacientes. As causas de exclusão foram tabagismo e alteração em radiografia e tomografia de tórax. Duzentos e quarenta e um paciente completaram um ano de acompanhamento e tiveram dados de espirometria completos para a análise neste estudo.

Os 241 pacientes analisados neste estudo, foram atendidos no ProAR e acompanhados por um ano, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006.

A Tabela 1 apresenta análise descritiva das características da nossa amostra na admissão do estudo. As mulheres representaram 82% da amostra estudada. A mediana da idade foi de 47 (35 - 56) anos na visita inicial. A mediana do índice de massa corpórea (IMC) foi de 26,7 (23,2 - 30,8), sendo que 10% dos pacientes apresentaram $IMC > 35\%$. De 241 pacientes, 197 tinham rinite crônica. A mediana da idade de início da asma foi de 10 (4 - 25) anos. No ano anterior ao início do estudo, a mediana do número de atendimentos em emergência por paciente foi de 6 (6 - 20), com 89% dos pacientes relatando algum atendimento em emergência. O teste alérgico cutâneo foi positivo em 124 (62%). A quantidade de pacientes que relataram algum internamento no ano anterior ao tratamento foi de 80 pacientes (33%).

Tabela 1. Características descritivas dos pacientes do estudo no início do tratamento

	N=241
Sexo feminino n(%)	198 (82)
Idade (mediana e intervalo interquartil) na visita 1 (anos)	47,0 (35,0-56,0)
Mediana do IMC [†]	26,7 (23,2-30,8)
Nº de pacientes com sintomas de rinite (%) [‡]	
Ausente	41 (17)
Leve	119 (50)
Moderada/grave	78 (33)
Idade (mediana e intervalo interquartil) de início da asma [§]	10,0 (4,0-25,0)
Nº de atendimentos em emergência no ano anterior (mediana e intervalo interquartil)	6 (2-20)
Nº de pacientes com algum atendimento em emergência no ano anterior (%)	214 (89)
Nº de pacientes com algum internamento no ano anterior (%)	80 (33)
Nº de pacientes com teste alérgico cutâneo positivo (%) [¶]	124 (62)
Avaliação da persistência de obstrução das vias aéreas pós broncodilatador (%) ^Ω	
VEF ₁ /CVF <0,70	120 (57)
VEF ₁ /CVF >0,70	89 (43)
IMC= índice de massa corpórea VEF1= volume expiratório forçado no primeiro segundo CVF= capacidade vital forçada	
[†] Análise com 224 pacientes [‡] Análise com 238 pacientes [§] Análise com 240 pacientes [¶] Análise com 200 pacientes ^Ω Análise com 209 pacientes	
Variáveis categóricas n(%) Variáveis contínuas em mediana (amplitude interquartil)	

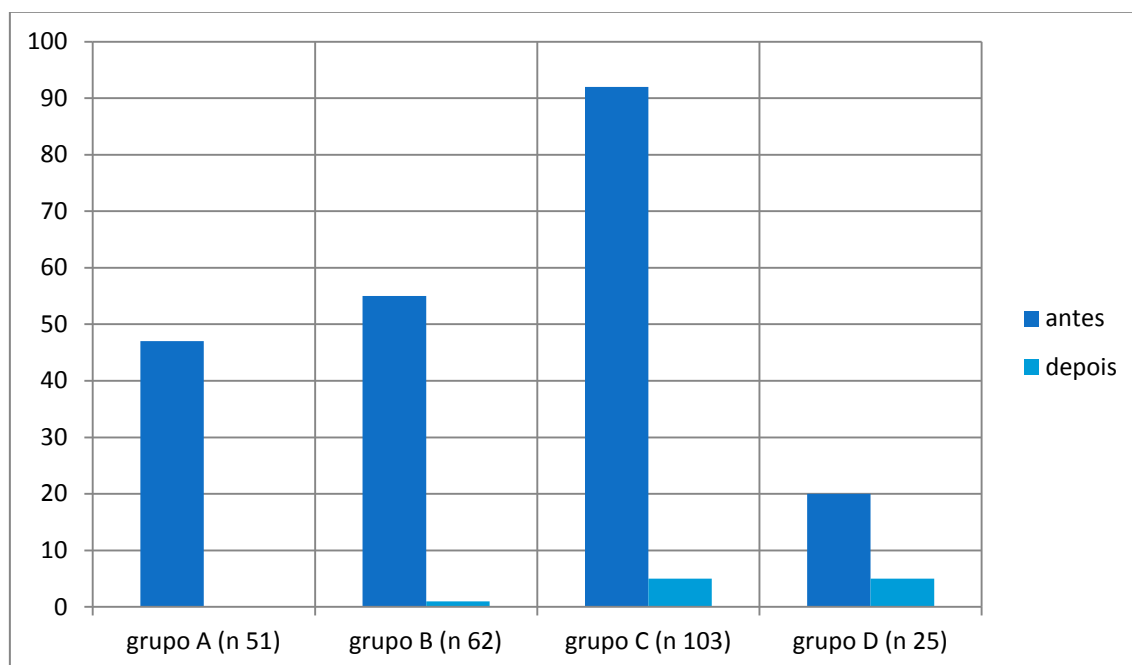
A Tabela 2 descreve as características dos pacientes durante um ano de estudo. A maior parte dos pacientes (68%) foi tratada com 800 µg/dia de budesonida inalada, associada a LABA, e 11% usaram doses maiores, de até 1200mcg/dia. Na última visita do estudo, a mediana do *score* obtido pelos pacientes no ACQ7 foi 1,9 (1,3-2,7) e a mediana no AQLQ foi 3,8 (2,9-5,2). O número de pacientes que foram atendidos na emergência durante o ano de acompanhamento foi de 111 (46%) e a quantidade de pacientes hospitalizados caiu para 11 (4,6%). O gráfico 1 mostra a comparação das hospitalizações entre o ano anterior ao início do tratamento e o ano seguinte.

Tabela 2 – Características dos pacientes após um ano de tratamento

	N=241
Dose de budesonida durante o acompanhamento (mediana e intervalo interquartil)	800 (800-800)
Nº de pacientes com dose > 800 µg/ dia de budesonida (%) durante o acompanhamento	26 (11,0)
Escore ACQ na última visita do estudo (mediana e intervalo interquartil)	1,9 (1,3-2,7)
Escore AQLQ na última visita do estudo [†] (mediana e intervalo interquartil)	3,8 (2,9-5,2)
Nº de atendimentos em emergência por paciente (mediana e intervalo interquartil)	0 (0-2)
Nº de pacientes com algum atendimento em emergência (%)	111 (46,0)
Nº de pacientes com algum internamento durante o tratamento	11 (4,6)

ACQ= *asthma control questionnaire* AQLQ= *asthma quality control questionnaire*

[†]Análise com 222 pacientes



Grupo A = função pulmonar normal Grupo B = obstrução do fluxo aéreo totalmente reversível
 Grupo C = obstrução parcialmente reversível Grupo D = obstrução fixa

Gráfico 1 – Proporção de pacientes com algum internamento no ano antes e depois do início do tratamento

As proporções dos diferentes tipos de anormalidade de função pulmonar na amostra estudada pode ser vista no gráfico 2. Do total de 241 pacientes, 51 (21%) tinham função pulmonar normal (Grupo A), 62 (26%) tinham obstrução do fluxo aéreo totalmente reversível (Grupo B), 103 (43%) tinham obstrução parcialmente reversível (Grupo C) e 25 (10%) tinham obstrução fixa (Grupo D).

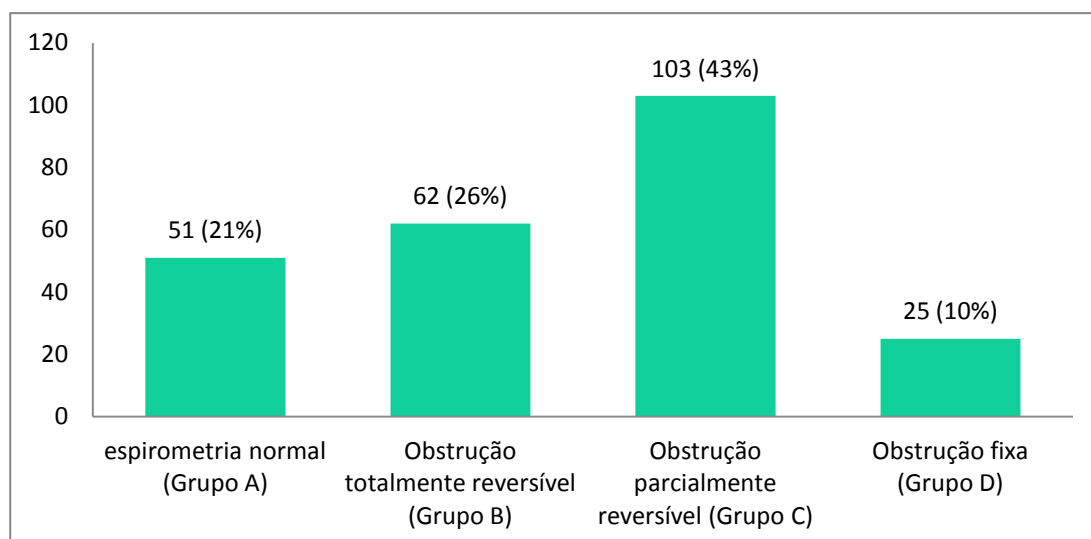


Gráfico 2 – Distribuição dos 241 pacientes avaliados na amostra quanto ao padrão da função pulmonar

A Tabela 3 demonstra os pacientes distribuídos de acordo com o tipo de alteração da função pulmonar.

Associações estatisticamente significantes foram encontradas entre limitação ao fluxo aéreo e idade mais avançada ($P < 0,01$); entre limitação ao fluxo aéreo e maior tempo de doença ($P = 0,01$). Idade de início da doença, obesidade (IMC), gênero, escolaridade, atendimentos em emergência, hospitalização, presença de rinite crônica e atopia (teste alérgico positivo) não estiveram associados com o tipo de padrão da função pulmonar.

Tabela 3 – Caracterização inicial dos pacientes com asma grave, classificados de acordo com o padrão da função pulmonar.

Características	Grupo A (n=51)	Grupo B (n=62)	Grupo C (n=103)	Grupo D (n=25)	p valor
Idade na primeira visita (anos), mediana	40,0 (33,0-49,0)	40,0 (29,7-51,0)	53,0 (41,0-62,0)	51,0 (43,5-62,5)	<0,01
Idade de início de sintomas (anos), mediana	13,0 (5,0-30,0)	8,0 (4,0-19,5)	12,0 (5,0-28,0)	9,0 (3,0-22,5)	0,34
Tempo de doença (anos) [†] , mediana	23,0 (12,0-33,0)	26 (18-36,5)	30,0 (20,0-47,0)	39,0 (21,0-44,0)	0,01
IMC ^Δ , mediana	26,8 (24,5-30,7)	26,2 (22,1-30,3)	26,3 (22,9-30,9)	27,4 (24,4-31,2)	0,52
Nº de pacientes (%) com IMC > 35 [‡]	06 (12,2)	07 (11,9)	09 (9,7)	02 (8,7)	0,54
Sexo feminino n (%)	46 (90,2)	51 (82,3)	79 (76,7)	22 (88,0)	0,22
VEF ₁ /CVF na admissão (pré BD), mediana	0,77	0,68	0,55	0,6	<0,01
VEF ₁ na admissão (pré-BD), mediana	(0,72-0,81)	(0,63-0,75)	(0,47-0,61)	(0,53-0,66)	
	87	73	53	64	<0,01
	(78,8-97,0)	(62,0-81,3)	(46,0-66,8)	(55,0-75,5)	
Nº de idas à emergência, por paciente, no ano anterior, mediana	6 (2-15)	8 (3-21)	6 (2-24)	5 (1-34)	0,84
Nº de pacientes com alguma hospitalização no ano anterior (%)	47 (92)	55 (89)	92 (89)	20 (80)	0,47
Hospitalizações por paciente, no ano anterior, mediana	0 (0,0-1)	0 (0,0-1,3)	0 (0,0-1,0)	1 (0,0-2,0)	0,24
Nº de pacientes com alfabetização [¶]	29 (90,6)	47 (95,9)	73 (83,0)	16 (88,9)	0,19
Nº de pacientes com rinite crônica leve [§]	28 (56,0)	24 (39,3)	56 (54,9)	11 (44,0)	0,89
Nº de pacientes com rinite crônica moderada a grave [§]	18 (36,0)	27 (44,3)	27 (26,5)	6 (24,0)	0,07
Nº de pacientes (%) com teste alérgico positivo [‡]	26 (61,9)	32 (60,4)	55 (64,7)	11 (55,0)	0,94

Grupo A - Espirometria normal, Grupo B - Obstrução totalmente reversível; Grupo C - Obstrução parcialmente reversível; Grupo D - Obstrução fixa.
IMC=índice de massa corpórea

Variáveis categóricas expressas em número e percentual. Variáveis contínuas expressas em mediana e intervalo interquartil

Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e Qui-Quadrado para variáveis categóricas

[†]Análise com 240 pacientes [‡]Análise com 224 pacientes [¶]Análise com 187 pacientes

[§]Análise com 238 pacientes [‡]Análise com 200 pacientes

Na Tabela 4, observam-se as características dos grupos durante o acompanhamento e tratamento. Não houve associação estatisticamente significativa entre dose de corticoide inalatório usada, número de visitas a serviços de emergência, nem presença de atopia e padrões de função pulmonar estudados. As pontuações de ACQ e AQLQ, que traduzem o controle da doença, também não foram diferentes entre os grupos. Entretanto, a frequência de hospitalizações durante o ano de acompanhamento foi maior nos grupos com obstrução parcialmente reversível e obstrução fixa ($P=0,01$). Não houve relato de hospitalizações entre pacientes com espirometria normal, apenas uma hospitalização em paciente com obstrução totalmente reversível (2%), cinco no grupo com obstrução parcialmente reversível (5%) e 5 no grupo com obstrução fixa (20%).

A idade mínima dos pacientes hospitalizados foi de 34 anos e a idade máxima foi de 77 anos. A paciente mais velha pertenceu ao grupo com obstrução totalmente reversível. Os demais tinham obstrução não reversível.

Tabela 4 – Características dos grupos quanto a função pulmonar após um ano de tratamento:

Características	Grupo A (n=51)	Grupo B (n=62)	Grupo C (n=103)	Grupo D (n=25)	p valor
Nº de pacientes (%) com altas doses de CI *	44 (86,3)	51 (82,3)	88 (85,4)	21 (84,0)	0,95
Nº de pacientes (%) com visitas à emergência	20 (39,2)	27 (43,5)	50 (48,5)	14 (56,0)	0,13
Nº de pacientes (%) com hospitalização	0 (0,0)	1 (1,6)	5 (4,9)	5 (20,0)	0,01
Mediana da pontuação do ACQ	1,8 (1-2,7)	2,1 (1,3-2,8)	1,8 (1,3-2,7)	2,3 (1,6-2,9)	0,38
Mediana da pontuação do AQLQ [†]	3,9 (2,7-5,2)	3,5 (2,9-4,9)	4,1 (3,0-5,5)	3,9 (2,9-5,4)	0,65

Grupo A - Espirometria normal, Grupo B - Obstrução totalmente reversível; Grupo C - Obstrução parcialmente reversível; Grupo D - Obstrução fixa.

CI – corticoide inalado.

*Dose alta de CI foi considerada igual ou acima de 800 mcg/dia de budesonida

ACQ= *asthma control questionnaire* AQLQ= *asthma quality of life questionnaire*

Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e Qui-Quadrado para variáveis categóricas

[†]Análise com 222 pacientes

Fizemos ainda outra classificação em relação ao tipo de alteração da função pulmonar. A classificação 2 mostra os pacientes divididos em dois grupos, de acordo com o VEF₁ após um ano de tratamento: VEF₁>60% do predito e VEF₁≤60% do predito.

A tabela 5 apresenta as características, no início do estudo, dos pacientes divididos em dois grupos, de acordo com o valor do VEF₁, após um ano de tratamento. Foram analisados 212 pacientes, 149 (70,3%) tinham VEF₁>60% do predito na última espirometria do estudo e 63 (29,7%) tinha VEF₁≤60% do predito. Não houve associação estatisticamente significativa para idade de início da asma, idade na primeira visita, IMC, gênero, escolaridade, presença de rinite crônica e atopia.

Tabela 5 – Características iniciais dos pacientes classificados de acordo com o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) em dois grupos* – classificação 2

Características	VEF>60% n 149	VEF₁≤60 n 63	p valor
Idade na primeira visita (anos), mediana.	45(33,5-55,5)	48(40,0-57,0)	0,09
Idade de início dos sintomas (anos), mediana.	10 (4,0-22,5)	10 (4,8-30,0)	0,37
Tempo de doença na consulta inicial (anos), mediana.	27 (18-42)	28 (16-42)	0,92
IMC, mediana	26,3 (23,1-30,8)	27,3 (23,9-31,2)	0,50
Nº de pacientes (%) com IMC > 35	12 (8,6)	7 (12,1)	0,31
Sexo feminino	123 (82,6)	51 (81,0)	0,46
Nº de pacientes (%) com alfabetização	103 (89,6)	45 (84,9)	0,27
Nº de pacientes (%) com rinite crônica leve	76 (51,7)	32 (51,6)	0,55
Nº de pacientes (%) com rinite crônica moderada a grave	50 (31,7)	16 (25,8)	0,16
Nº de pacientes (%) com teste alérgico positivo	76 (60,3)	34 (72,3)	0,10

*Análise feita em 212 pacientes

Na tabela 6 observamos que esses mesmos pacientes não apresentaram associação estatisticamente significativa entre o valor do VEF₁ e dose de corticoide

inalado usada, número de visitas a serviços de emergência ou hospitalização. Entretanto, notamos uma associação entre valor do VEF₁ e pontuação do ACQ ($p < 0,01$).

Tabela 6 – Características dos pacientes divididos em dois grupos de acordo com o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) após um ano de tratamento

Características	VEF>60% n 149	VEF₁≤60 n 63	p valor
Nº de pacientes (%) com altas doses de CI	125 (84)	57 (91)	0,15
Nº de pacientes (%) com alguma visita à emergência	70 (47)	31 (49)	0,44
Nº de pacientes (%) com alguma hospitalização	2 (1)	4 (6)	0,06
Mediana de pontuação do ACQ	1,7 (1 -2,6)	3,9 (2,8-5,4)	<0,01
Mediana da pontuação do AQLQ	3,7 (2,9 -4,8)	2,3 (1,6 -2,8)	0,70

*Análise feita em 212 pacientes

VIII. DISCUSSÃO

O nosso estudo mostrou que existe associação entre o tipo de anormalidade da função pulmonar e risco de hospitalização em pacientes com asma grave recebendo tratamento adequado.

Nessa amostra foi possível constatar também o impacto do tratamento em pacientes com asma grave. No momento da admissão, 80 pacientes (33%) referiram hospitalização no ano anterior. Quando avaliamos o número de hospitalizações em cada grupo, não notamos diferença estatisticamente significativa entre eles antes do início do tratamento. Após um ano, houve uma queda correspondente a 86% no número de pacientes hospitalizados, com um total de 11 pacientes hospitalizados no ano seguinte (4,6%). Um estudo anterior, realizado neste mesmo serviço, achou uma queda de 90% no número de hospitalizações por asma após início de tratamento (Ponte 2007). Em outro estudo do mesmo grupo, observou-se redução de hospitalizações por asma de 82,3%, entre 1998 e 2006, na cidade de Salvador. Uma redução mais significativa (74%) ocorreu depois de 2003, após a implantação do ProAr (Souza-Machado, 2010).

O controle de sintomas não esteve relacionado com o tipo de anormalidade da função pulmonar na classificação que considerou a relação VEF_1/CVF , mas encontramos uma associação entre $VEF_1 \leq 60\%$ e pior controle de sintomas ($P < 0,01$).

Estudo caso-controle aninhado na coorte ambulatorial do ProAR, de onde selecionamos a nossa amostra, para avaliar fatores de risco para mortes por asma, revela que asma não controlada e VEF_1 abaixo de 60% são fatores de risco independentes para mortes por asma (Fernandes, 2014). Nos nossos resultados, o valor do VEF_1 foi associado ao score do ACQ, que reflete controle dos sintomas, mas não teve associação significativa com hospitalizações.

Em 2001, Fuhlbrigge publicou o resultado de uma coorte retrospectiva de 15 anos, mostrando que a diminuição do VEF_1 estava associada a um risco maior de um

ataque de asma no ano seguinte à avaliação inicial do paciente, ou seja, o VEF_1 foi um preditor independente para risco de um ataque de asma (Fuhlbrigge, 2001). A melhora do VEF_1 em pacientes com asma leve a moderada, tratados com seis diferentes doses de corticoide inalatório, também foi objeto de um estudo americano. Houve uma resposta pobre em relação ao VEF_1 em um percentual de pacientes, que não tiveram resposta satisfatória a nenhuma das doses de corticoide inalatório (Szeffler, 2002).

De acordo com o NAEPP (*National Asthma Educational and Prevention Program*), o VEF_1 parece ser uma medida útil para indicar o risco de exacerbações. Já a relação VEF_1/CVF mostra-se mais sensível para avaliar a gravidade do dano pulmonar (NAEPP, 2007; Becharier, 2004).

Neste trabalho, a maioria dos pacientes apresentou limitação do fluxo aéreo que não foi normalizada com broncodilatador, nem com tratamento regular com corticoide inalatório por um ano. O somatório dos grupos com limitação não reversível do fluxo aéreo foi composto por 53% do total da amostra de pacientes com asma grave, sendo que 25 pacientes (10%) apresentavam obstrução fixa persistente ao fluxo aéreo, sem resposta ao broncodilatador desde a admissão até um ano depois do início do tratamento.

O estudo CAMP acompanhou 1041 crianças asmáticas dos 5 aos 12 anos de idade. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de tratamento: com budesonida, nedocromil ou placebo. Os resultados mostraram que o declínio da função pulmonar, mensurada através da relação VEF_1/CVF , ocorreu nos pacientes com asma independente do tratamento. Mas houve um declínio menos acentuado no grupo tratado com corticoide. Além disso, este mesmo grupo apresentou redução da responsividade brônquica à metacolina (CAMP, 2000). Esta foi mais uma evidência de que o corticosteroide melhora o processo inflamatório e seus sintomas, mas parece não

impedir completamente o remodelamento, que se traduziu pelo declínio da função pulmonar a despeito do tratamento.

O fenótipo de asma com limitação fixa do fluxo aéreo tem sido objeto de grande interesse científico. Trata-se de pacientes com asma de longa duração que desenvolvem limitação fixa das vias aéreas, cuja causa provável é o remodelamento da parede da via aérea (Campo, 2013). Estudos mostram que irreversibilidade pode permanecer mesmo após tratamento com corticosteroides inalatórios em doses altas (Carmichael, 1981).

No Brasil, encontramos um estudo do Rio Grande do Sul, que avaliou 96 crianças de 5 a 17 anos, em ambulatório de pneumologia pediátrica, com diagnóstico de asma persistente. Obstrução irreversível foi considerada quando a relação VEF_1/CVF foi menor que 0,8 após uso de broncodilatador ou após tratamento com corticoide oral por 10 dias. Os autores encontraram perda de função pulmonar não responsiva ao tratamento, com BD ou corticoide, em 8,3% dos pacientes estudados. Antes do tratamento, a quantidade de pacientes que não responderam ao broncodilatador foi de 35%. O estudo sugere que mesmo na infância já existem evidências de alterações estruturais do brônquio (Luisi, 2012).

A nossa frequência de limitação persistente do fluxo aéreo em pacientes com asma (53%) é compatível com a literatura. Percentual semelhante (48,5%) foi encontrado em outro estudo com pacientes não fumantes com asma grave (ten Brinke, 2001). Estudos prévios com pacientes asmáticos registram taxas de limitação do fluxo aéreo que variam entre 16 a 60%, mas eles não trazem uma metodologia padronizada para classificar tais pacientes, o que talvez justifique tal variação (Brown, 1984; Ulrik&Backer, 1999; ten Brinke, 2001; Vonk, 2003; Lee, 2007; Shaw, 2012; Tai, 2014b). Alguns desses estudos estão resumidos na tabela 7.

Tabela 7 - Estudos avaliando obstrução não reversível do fluxo aéreo:

Autor/ ano	Título	População
Brown JB <i>et al.</i> 1984. <i>Thorax</i> Nedlands, Austrália	<i>Asthma and irreversible airflow obstruction.</i>	Coorte de 3 anos com 89 pacientes com asma Método: VEF₁<85% Resultado: 48 pacientes (54%) mantiveram obstrução após quatro semanas de tratamento. Conclusão: Asma pode causar obstrução irreversível do fluxo aéreo.
Teeter MD <i>et al.</i> 1998. <i>Chest</i> Baltimore, USA	<i>Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics</i>	Coorte com 67 pacientes asmáticos com menos de 10 anos-maço de tabagismo. O tempo de acompanhamento não fica claro. Método: comparou valores de VEF₁ e Peak-flow . Conclusão: Sintomas de asma têm uma pobre correlação com obstrução das vias aéreas.
Ulrik&Backer. 1999. <i>ERJ</i> Copenhagen, Dinamarca	<i>Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma.</i>	Coorte de 10 anos com 92 asmáticos não fumantes. Método: VEF₁ pós-BD <80% e ΔVEF <9% predito. Resultado: 21 (23%) com obstrução não reversível. Conclusão: Um subgrupo de asmáticos pode experimentar um acentuado declínio do VEF₁ levando a uma grave obstrução não reversível do fluxo aéreo.
ten Brinke A <i>et al.</i> 2001. <i>AJRCCM</i> Leiden, Países Baixos	<i>Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma.</i>	Corte transversal com 132 pacientes não fumantes com asma grave, em tratamento. Método: VEF₁ pós BD ou VEF₁/CV < 75% . Resultado: 48,5% tiveram limitação persistente. Conclusão: Metade dos pacientes não fumantes com asma grave dessa amostra tiveram limitação persistente ao fluxo aéreo apesar de tratamento extensivo anti-asma.
Vonk JM <i>et al.</i> 2003 <i>Thorax</i> Groningen, Países Baixos	<i>Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up.</i>	Coorte com 228 adultos com história de asma (reavaliados após 21-33 anos). Método: VEF₁< 80% e reversibilidade <9% do predito. Coeficiente de transferência pós-BD reduzido: fator de transferência de CO/ volume alveolar <80% predito. Resultado: 16% tiveram obstrução irreversível. 23% coeficiente de transferência reduzido. 41% normais. 43% obstrução reversível. Conclusão: Obstrução irreversível e baixo coeficiente de transferência são características de DPOC que acontecem em pacientes com asma.
Lee JH <i>et al.</i> 2007. <i>Chest</i> USA	<i>Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma.</i> Estudo TENOR	1017 pacientes adultos com asma grave (excluídos: DPOC, obesidade, > 30 anos-maço). Coorte de 3 anos. Método: VEF₁/CVF ≤ 70% em 2 visitas anuais consecutivas. (pacientes com VEF ₁ /CVF entre 70-75, >85% ou obstrução intermitente resistente ao BD foram excluídos). Resultado: 612 pacientes (60%) tiveram limitação persistente do fluxo aéreo. 405 (40%) tinham VEF ₁ /CVF pós-BD entre 75-85% nas 2 avaliações. Conclusão: Limitação persistente do fluxo aéreo é prevalente em pacientes com asma grave ou de difícil tratamento e está associada com determinadas características clínicas e demográficas.
Shaw D <i>et al.</i> 2012 <i>Prim Care Respir J</i> United Kingdom	<i>A cross-sectional study of patterns of airway dysfunction, symptoms and morbidity in primary care asthma</i>	Corte transversal com 262 pacientes de 12 centros de atendimento primário. Avaliou tipos de função pulmonar. Método: VEF₁<80% e VEF₁/CVF<0,7 pós BD. Resultados: 24% tinham limitação do fluxo aéreo (10% parcialmente reversível e 14% obstrução fixa). Conclusão: O padrão relacionado a DPOC foi associado com exacerbações aumentadas.

Sexton P <i>et al.</i> 2013. J Asthma Auckland, Nova Zelândia	<i>Fixed airflow obstruction among nonsmokers with asthma: a case-comparison study.</i>	Estudo de caso-controle com 74 indivíduos não fumantes com asma (34 controles/ 40 DPOC). Método: VEF₁ pós-BD ≤ 70% do predito e VEF₁/CVF < LLN . Resultados: Risco de obstrução fixa do fluxo aéreo pode se correlacionar com a duração da asma. Indivíduos com asma e obstrução fixa tem inflamação sistêmica aumentada. Conclusão: Asma é uma causa bem estabelecida de obstrução fixa do fluxo aéreo (DPOC).
--	---	--

Não há uma uniformidade nas definições de “limitação fixa do fluxo aéreo” na asma. Há grande variação de termos e de critérios espirométricos para o fenótipo com obstrução não reversível do fluxo aéreo em pacientes com asma. O termo “obstrução não reversível” foi usado em estudo dinamarquês para pacientes não fumantes com asma grave, acompanhados durante 10 anos, que apresentaram VEF₁ < 80% e reversibilidade de VEF₁ < 9% do predito (Ulrik & Backer, 1999). Sexton *et al.*, na Nova Zelândia, chamaram de “obstrução fixa do fluxo aéreo” pacientes não fumantes com asma que tiveram VEF₁ pós-BD ≤ 70% e VEF₁/ CVF < limite inferior da normalidade. Os autores concluíram que asma é uma causa bem estabelecida de obstrução fixa do fluxo aéreo, uma característica de doença pulmonar obstrutiva crônica (Sexton, 2013).

Estudo observacional de três anos, nos EUA, definiu o grupo com “limitação persistente do fluxo aéreo” como aqueles que tinham relação VEF₁/CVF ≤ 70% pós-BD em duas visitas anuais consecutivas (Lee, 2007). Esse mesmo termo foi usado em um estudo europeu com 132 pacientes asmáticos não fumantes com VEF₁ pós-BD < 75% ou VEF₁/CVF < 75% (ten Brinke, 2001).

Um estudo populacional latino-americano classifica a redução da relação VEF₁/CVF < 0,7 em pacientes com quadro clínico de asma como “asma-DPOC” (Menezes, 2014). Brown *et al* considerou pacientes com VEF₁ < 85% após quatro semanas de tratamento como tendo “obstrução irreversível do fluxo aéreo” (Brown, 1984). Em uma coorte europeia de 26 anos, foi usado o mesmo termo “limitação irreversível do fluxo aéreo” para pacientes asmáticos com VEF₁ < 80% e reversibilidade

de $VEF_1 < 9\%$ do valor predito. Esse estudo europeu avaliou 228 pacientes com asma, por período de 21 a 33 anos, e identificou 16% com limitação irreversível do fluxo aéreo, concluindo que essa é uma característica da DPOC que pode ocorrer em pacientes com asma (Vonk, 2003).

Como citado anteriormente, *ACOS (Asthma-COPD Overlap Syndrome)* é o termo que define pacientes que têm uma forma de doença que sobrepõe características de asma e DPOC. São prováveis de ter *ACOS*: i) pacientes com asma iniciada após os 40 anos e que tiveram sintomas na infância; ii) sintomas respiratórios persistentes, incluindo dispneia aos esforços, mas que podem ter variabilidade; iii) limitação do fluxo aéreo parcialmente reversível, com variabilidade pregressa ou atual; iv) limitação persistente do fluxo aéreo; v) diagnóstico médico de asma, alergia e história familiar de asma e/ou exposição ambiental nociva; vi) sintomas que reduzem parcialmente, mas significativamente, com o tratamento; vii) radiografia de tórax similar à DPOC; viii) exacerbações podem ser mais comuns que na DPOC, mas são reduzidas pelo tratamento; ix) presença de eosinófilos e/ou neutrófilos no escarro (GINA, 2014).

Fabbri *et al* demonstraram que pacientes asmáticos com obstrução fixa tinham claras diferenças dos pacientes com DPOC, sugerindo que esse grupo de asmáticos não deveria estar entre aqueles com a denominação de doença pulmonar obstrutiva crônica, uma vez que eles costumam ter melhor evolução e resposta ao tratamento (Fabbri, 2003). Mas isso não pareceu tão evidente no nosso estudo, uma vez que esses pacientes tiveram um maior número de hospitalizações apesar do tratamento.

A avaliação da função pulmonar é muito importante para identificação dos pacientes asmáticos com obstrução não reversível quando se tenta distingui-los do pacientes com *ACOS*. A tabela 8 foi adaptada do documento mais recente da GINA e traz os principais parâmetros espirométricos.

Tabela 8 – Critérios de função pulmonar para classificação dos pacientes com suspeita de ACOS

Variável espirométrica	ASMA	DPOC	ACOS
VEF1/CVF normal Pré ou pós BD	COMPATÍVEL COM O DIAGNÓSTICO	Não é compatível com o diagnóstico	Não é compatível, a menos que haja outra evidência de limitação do fluxo aéreo.
VEF1/CVF < 0,7 pós BD	Indica limitação do fluxo aéreo, mas pode melhorar espontaneamente ou com tratamento.	NECESSÁRIO PARA DIAGNÓSTICO	COMUMENTE PRESENTE
VEF1 ≥ 80%	COMPATÍVEL COM DIAGNÓSTICO	Compatível com limitação de fluxo aéreo leve (GOLD), se VEF1/CVF pós BD < 0,7	Compatível com ACOS leve
VEF1 < 80%	COMPATÍVEL Fator de risco para exacerbações	Indicador de gravidade. Risco de mortalidade e exacerbações	Indicador de gravidade. Risco de mortalidade e exacerbações
Reversibilidade ≥ 12% e 200 ml do basal	COMUM EM ALGUNS MOMENTOS, mas não quando há controle.	COMUM e mais provável quando VEF1 < 80% - considerar ACOS	COMUM e mais provável quando VEF1 < 80% - considerar ACOS
Reversibilidade ≥ 12% e 400 ml do basal	ALTA PROBABILIDADE	Incomum na DPOC. Considerar ACOS	Compatível com diagnóstico de ACOS.

- Adaptado da GINA 2014

Em um consenso sobre ACOS, anterior ao documento da GINA, encontramos uma classificação baseada em critérios maiores e menores para a identificação de pacientes com a síndrome. Esses critérios incluem avaliação de amplitude da resposta ao broncodilatador, eosinofilia no escarro, história familiar de asma, atopia e nível sérico de IgE. O paciente tem ACOS se tiver: 2 critérios maiores **ou** 1 maior e 2 menores (Soler-Cataluña, 2012). Interessante é perceber que uma resposta aumentada ao broncodilatador, com aumento de VEF₁ maior ou igual a 15% do valor basal e maior ou igual a 400 ml, representa maior probabilidade de o paciente ter uma forma de asma associada à doença obstrutiva crônica (ver Tabela 9). No referido consenso, a

reversibilidade muito positiva foi considerada “critério maior”, juntamente com eosinofilia no escarro (Guerra, 2008) e história de asma no passado.

Tabela 9 – Critérios para identificação da Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC

Critérios Maiores	Critérios Menores
Reversibilidade do VEF1 \geq 15% e \geq 400 ml do basal	IgE total aumentada
Eosinofilia no escarro	História de atopia
História pessoal de asma (< 40 anos)	Reversibilidade do VEF1 \geq 12% e \geq 200 ml em 2 ou mais avaliações

***Adaptado de Soler-Cataluña et al, 2012**

Um estudo recente na Finlândia avaliou todas as hospitalizações ocorridas neste país, entre 1972 e 2009, de pacientes acima de 34 anos diagnosticados como: asma, DPOC ou asma e DPOC. Do total de pacientes, 45,9% tinham asma, 38% tinham DPOC e 16,1% tinham ACOS. Houve um aumento no número de hospitalizações em pacientes com ACOS em todas as idades, quando comparados a pacientes com asma ou DPOC isoladamente (Andersén, 2013).

A Coorte de Tucson (Arizona, USA) avaliou 2552 adultos acompanhados desde o nascimento e avaliados aos 25 anos ou mais. Eles realizaram questionários padronizados e espirometrias. Os participantes foram divididos inicialmente em três grupos (não asmáticos; com asma iniciada até 25 anos; com asma iniciada após 25 anos). Depois eles foram subdivididos em três grupos cada, baseado na limitação do fluxo aéreo (sem limitação; com limitação inconsistente; com limitação persistente do fluxo aéreo, ou seja, alteração presente em todas as espirometrias). O risco de limitação persistente do fluxo aéreo foi 8 vezes maior em pacientes com asma antes dos 25 anos do que naqueles não asmáticos. O risco relativo para a associação entre tabagismo e limitação persistente do fluxo aéreo foi substancialmente mais elevado nos pacientes

com asma depois de 25 anos e nos não asmáticos quando comparados àqueles com asma antes dos 25 anos (Guerra, 2008).

Analisando dados deste estudo e de outros, em publicação no ano seguinte, os autores concluíram que a origem da limitação do fluxo aéreo pode estar relacionada com o prejuízo do crescimento dos pulmões ou pode ser causada por um declínio acelerado da função pulmonar. A primeira hipótese aplica-se para pacientes com asma de início precoce (antes dos 25 anos), e o declínio acelerado da função pulmonar é consequência de uma asma superposta com DPOC nos pacientes com início tardio da asma (Guerra & Martinez, 2009).

Estudo de Tai *et al*, na Austrália, revelou que entre crianças com asma grave antes dos 10 anos acompanhadas com espirometrias até os 50 anos, 44% apresentaram critérios funcionais de limitação crônica de vias aéreas (Tai, 2014b).

Em nosso estudo, os pacientes com obstrução não reversível foram mais velhos e com maior tempo de doença. Provavelmente a inflamação prolongada determinou remodelamento brônquico e obstrução persistente.

É preciso identificar o tipo de anormalidade da função pulmonar em todos os pacientes asmáticos. Uma vez que o paciente com síndrome de sobreposição asma-DPOC costuma ter mais exacerbações, mais rápida progressão da doença e precisam de doses maiores de medicação para o tratamento (Gibson, 2009).

A população do nosso estudo tem várias evidências clínicas de asma, e não de DPOC. Foi critério de inclusão a presença de sintomas compatíveis com asma, com diagnóstico de asma feito por médico, os pacientes apresentavam sintomas de início precoce, e foi possível documentar melhora do quadro clínico após tratamento. Além disto, foram excluídos pacientes com tabagismo > 9 anos maço. De acordo com a GINA, a existência de três ou mais características típicas de asma sugere o diagnóstico

do paciente, mesmo que ele tenha limitação fixa do fluxo aéreo (GINA, 2014). Mas possivelmente existem pacientes da nossa amostra que se enquadram no diagnóstico de ACOS, porém eles não foram avaliados de forma que pudéssemos identificá-los claramente, até porque o estudo foi realizado antes que o conceito da ACOS fosse proposto.

Dentre as limitações do estudo, tivemos o fato de que nós fizemos uma análise de um banco com dados, retrospectivamente. Não foi possível comparar a gravidade da rinite antes e depois de um ano de tratamento. A rinite dos pacientes só foi avaliada no final do estudo. Dessa forma não conseguimos avaliar a resposta ao tratamento da rinite e a associação com obstrução não reversível.

Outra limitação foi o fato de não ter sido possível fazer um curso de corticoide sistêmico para distinguir pacientes refratários ao corticoide inalatório. Desse modo poderíamos distinguir os pacientes com possibilidade de normalizar a função pulmonar após medicação sistêmica daqueles pacientes com obstrução fixa refratários às opções de tratamento medicamentoso.

Não fizemos bronco-provocação nos pacientes com função pulmonar normal, por limitação de recursos materiais no nosso ambiente de trabalho, cuja prioridade era a assistência, e estava localizado em serviço de nível secundário de atenção à saúde. Uma broncoprovocação negativa poderia ter excluído indivíduos do grupo de pacientes com função pulmonar normal. Entretanto, os pacientes tinham história típica e diagnóstico médico prévio de asma.

No nosso estudo, o padrão de função pulmonar não foi preditor do controle dos sintomas de asma. Este achado é semelhante ao de outro estudo que também associou asma, quadro clínico e função pulmonar e não identificou diferenças entre os grupos no que se refere ao controle dos sintomas clínicos (Shaw, 2012).

O achado mais significativo do nosso estudo foi a associação de limitação não reversível do fluxo aéreo com aumento de hospitalizações. Esse tipo de evolução da função pulmonar de pacientes com asma grave de longa duração vem sendo objeto de estudos há alguns anos, existindo associações com: maior gravidade da doença (Ulrik & Backer, 1999) e risco de mortalidade (Hansen, 1999).

É importante avaliar a função pulmonar dos pacientes com asma grave. Isso possibilita conhecer o fenótipo do paciente e a identificação de indivíduos asmáticos com um padrão obstrutivo crônico.

A associação de **asma com obstrução não reversível do fluxo aéreo e gravidade da doença** (hospitalizações) deve: i) reforçar a necessidade de realizar a avaliação da função pulmonar (e não apenas do quadro clínico) para se definir tratamento e para avaliação do controle da asma; ii) buscar novas possibilidades terapêuticas para se resolver o processo inflamatório crônico das vias aéreas e o remodelamento; iii) aumentar a atenção sobre a asma na infância na tentativa de impedir o desenvolvimento de “asma com obstrução fixa”.

Os resultados deste estudo indicam que limitação do fluxo aéreo não reversível está associada com exacerbações graves, mas no período fora das exacerbações os sintomas com asma foram semelhantes entre os grupos. Este é o primeiro estudo, que temos conhecimento, a associar o risco de hospitalização ao tipo de padrão obstrutivo em pacientes com asma grave em tratamento.

Baseado nos nossos resultados, podemos concluir que a obstrução não reversível do fluxo aéreo está associada a maior gravidade da asma, demonstrada pelo aumento de hospitalizações nos pacientes com asma grave que apresentaram esse padrão de função pulmonar, mesmo após tratamento adequado.

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

1. Estudos maiores e multicêntricos são necessários para melhor distinguir fenótipos da asma em diferentes populações. A “análise de classes latentes” (*LCA - latent class analysis*) é um método científico promissor na tentativa de identificar fenótipos importantes, principalmente de asma grave (Siroux, 2011).
2. Novos estudos de coorte seriam importantes para acompanhar a evolução de pacientes asmáticos que apresentam obstrução persistente do fluxo aéreo e não reversível. É necessário buscar caracterizar melhor pacientes com síndrome de sobreposição asma-DPOC (*ACOS*), avaliando a evolução clínica e estudando as possibilidades de tratamento.
3. Estudo com avaliação tomográfica e citológica de escarro dos pacientes com obstrução não reversível para identificar melhor marcadores da doença. Ainda não se conhecem bem características específicas desses pacientes.
4. São necessários estudos epidemiológicos visando identificar precocemente casos de asma grave na infância, com o objetivo de promover a intervenção através de educação médica e tratamento, tentando interferir no curso da doença.

X. CONCLUSÕES

1. Em pacientes com asma grave de um ambulatório de referência, em Salvador – Bahia, indivíduos com obstrução não reversível de vias aéreas foram mais velhos e tinham maior tempo de doença.
2. Não houve associação entre os diferentes padrões da função pulmonar e o controle dos sintomas, quando os pacientes foram classificados de acordo com a relação VEF1/CVF. Todavia, encontramos uma associação estatisticamente significativa entre VEF1 (maior ou menor que 60% do predito) e pontuação do questionário de controle de sintomas (ACQ).
3. A frequência de obstrução não reversível do fluxo aéreo foi de 53% na amostra estudada, sendo que 43% dos pacientes tinham obstrução parcialmente reversível e 10% tinham uma obstrução fixa, isto é, sem resposta ao tratamento.
4. Na amostra estudada, foi possível constatar uma queda de 86% no número de pacientes hospitalizados no período de um ano após o início do tratamento.
5. O presente estudo mostrou que existe associação entre o padrão de função pulmonar e número de hospitalizações em pacientes com asma grave recebendo tratamento adequado. Há maior risco de hospitalizações entre os pacientes com asma grave com obstrução irreversível do fluxo aéreo.

XI. SUMMARY

Clinical features and their relation to patterns of lung function in patients with severe asthma.

Background: Airway obstruction is the main physiopathological event in asthma. The relationship between lung function, symptoms and disease progression in asthma is not defined.

Aim: We evaluated the relationship between different patterns of lung function and clinical characteristics of patients with severe asthma. The second aim was to evaluate if irreversible airway obstruction is associated with asthma control and risk of hospitalization.

Study design: This study was an analysis of a cohort with 1 year of duration.

Methods: We analyzed 241 consecutive outpatients in a cohort with severe asthma. Inclusion period was from 2004 to 2006. Patients were followed-up for one year. They had an appointment with a physician every three months, performed lung function tests in the first and last study visit, skin prick test to aeroallergens, Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) and they had rhinitis severity assessed. Patients were classified according to lung function in: normal lung function, fully reversible airflow obstruction, partly reversible airflow obstruction, and fixed airflow obstruction. The criteria for classification were based in FEV₁/VCF rates and bronchodilator response.

Results: Fifty one patients (21%) had normal lung function, 62 (26%) had complete reversion of airway obstruction, 103 (43%) had partial reversion of airway obstruction and 25 (10%) had fixed airway obstruction. The pattern of lung function did not predict symptoms control according to the ACQ questionnaire. Patients with fixed airway obstruction were older ($p<0.01$), had increased duration of asthma ($p=0.01$) and more hospital admissions due to asthma ($p=0.01$).

Conclusions: Fixed airflow obstruction is associated with hospital admission due to exacerbation of asthma. However the asthma control was not associated with the pattern of lung function abnormality.

Abbreviations: ACQ=Asthma control Questionnaire; AQLQ= Asthma Quality of Life Questionnaire; BD=bronchodilator

Keywords: asthma; lung disease; lung function; airflow obstruction.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del Colle EA, Aroni R, Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *Primary Care Respiratory Journal*, 21: 167-173, 2012.
2. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *The Clinical Respiratory Journal*, 7:342-346, 2013.
3. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *The Lancet*, 372: 1107-1119, 2008.
4. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De BF, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. *European Respiratory Journal*, 23: 723-729, 2004.
5. ATS. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162: 2341-2351, 2000.
6. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 170(4):426–32, 2004.
7. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clinical Science (London)*, 108: 463-477, 2005.
8. Balzar S, S.E. Wenzel, H.W. Chu. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *European Respiratory Journal*; 20: 254–259, 2002

9. Baraldo S, Turato G, Bazzan E, Ballarin A, Damin M, Balestro E, Lokar Oliani K, Calabrese F, Maestrelli P, Snijders D, Barbato A and Saetta M. Noneosinophilic asthma in children: relation with airway remodelling. *European Respiratory Journal*, 38: 575–583, 2011.
10. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174: 240-243, 2006.
11. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *European Respiratory Journal*, 12: 1209-1218, 1998.
12. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 10: 44-50, 2004.
13. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wagener AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*, 66: 910-917, 2010.
14. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, Tsartsali L, Lloyd CM, Bush A, Saglani S. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4): 974–82, 2012.
15. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Workshop Expert Panel. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy*, 57:841–855, 2002.
16. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bulletin of the World Health Organization*, 83:548-554, 2005.

17. Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. *World Health Organization*, Geneva, 146p. 2007.
18. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltaev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van WC, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126: 926-938, 2010.
19. Brannan JD & Loughheed MD. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Frontiers in Physiology*. 3(460): 1-11. doi: 10.3389/fphys.2012.00460. eCollection, 2012.
20. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax*, 39: 131-136, 1984.
21. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128: 740-750, 2011.
22. Busse WW, Morgan WJ, Taggart V, Togias A. Asthma outcomes workshop: overview. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129: S1-S8, 2012.
23. CAMP. Childhood Asthma Management Program Research Group. The Childhood Asthma Management Program (CAMP): design, rationale, and methods. *Controlled Clinical Trials*, 20(1):91-120, 1999.

24. Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia S, Barranco P, Quirce S, Perez-Frances C, Gomez-Torrijos E, Cardenas R, Olaguibel JM, Delgado J. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 23: 76-88, 2013.
25. Carmichael J, Paterson IC, Diaz P, Crompton GK, Kay AB, Grant IW. Corticosteroid resistance in chronic asthma. *British Medical Journal (Clinical Research)*, 282: 1419-1422, 1981.
26. Carroll NG, Perry S, Karkhanis A, Harji S, Butt J, James AL, Green FHY. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*; 161:244–248, 2000.
27. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest*, 111(4):852-7, 1997.
28. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118: 551-559, 2006.
29. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Santos PM, Barreto ML. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organization Journal*, 3:167-74, 2010.
30. Damera G, Druey KM, Cooper PR, Krymskava VP, Soberman RJ, Amrani Y, Hoshi T, Brightling CE, Panettieri RA Jr. An RGS4-mediated phenotypic switch of bronchial smooth muscle cells promotes fixed airway obstruction in asthma. *Plos One*, 7(1):e28504. 2012.
31. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Anto JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney

- P. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183: 891–897, 2011.
32. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167:418-24, 2003.
33. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Mutalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(11): 1362-8, 2010.
34. Faul JL, Tormey VJ, Leonard C, Burke CM, Farmer J, Horne SJ, Poulter LW. Lung immunopathology in cases of sudden asthma death. *European Respiratory Journal*, 10: 301-307, 1997.
35. Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, Cruz AA. Risk factors for death in patients with severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 40: 364-372, 2014.
36. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, Weiss ST. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107:61-7, 2001.
37. García-Río F, Calleb M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz FB, Ginerg J, González-Mangado N, Ortega F, Maestu LP. Espirometría. *Archivos de Bronconeumologia*, 49(9):388–401, 2013.

38. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 64: 728-735, 2009.
39. Gillis HL, Lutchen KR. Airway remodeling in asthma amplifies heterogeneities in smooth muscle shortening causing hyperresponsiveness. *Journal of Applied Physiology*, 86:2001-2012, 1999.
40. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Available in <http://www.ginasthma.com>, 2014.
41. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Updated 2011.
42. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, Venker C, Halonen M, Quan SF, Martinez FD. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respiratory Medicine*, 102: 1473-82, 2008.
43. Guerra S, Martinez FD. Epidemiology of the origins of airflow limitation in asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society* 6: 707-711, 2009.
44. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ, Doerschuk CM, Drazen JM. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158: 565–572, 1998
45. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 84:4–11, 2012.
46. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159:1267–1271, 1999.

47. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan DP, Shaheen SO, Sterne JAC. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*, 63:974–980, 2008.
48. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350: 2645-2653, 2004.
49. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 38:872-897, 2008.
50. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *European Respiratory Journal*, 14:32–38, 1999a.
51. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*, 14: 902-907, 1999b.
52. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology*, 4 (265):1-16, 2013.
53. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, the ISAAC Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 64:476–483, 2009.
54. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*, 132: 1882-1889, 2007.

55. Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH, Moon HB; Cohort for reality and evolution of adult asthma in Korea study group (COREA study group), Cho YS. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respiratory Research*, 12:1-8, 2011.
56. Leite M, Ponte EV, Petroni J et al. Evaluation of the Asthma Control Questionnaire validated for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(10):756-763, 2008.
57. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)¹ document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)² and Education for Health³ 1 www.gpiag.org 2 www.artp.org 3 www.educationforhealth.org.uk. *The Primary Care Respiratory Journal*, 18: 130-147, 2009.
58. Liesker JJW, Ten Hacken NH, Zeinstra-Smith M, Rutgers SR, Postma DS, Timens W. Reticular basement membrane in asthma and COPD: Similar thickness, yet different composition. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4:127-35, 2009.
59. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF, Jr., Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127: 355-360, 2011.

60. Luisi F, Pinto LA, Marostica L, Jones MH, Stein RT, Pitrez PM. Função pulmonar persistentemente reduzida em crianças e adolescentes com asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38(2):158-166, 2012.
61. Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. Airway remodelling in asthma and novel therapy. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 31: 3-10, 2013.
62. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *New England Journal of Medicine*, 332: 133-138, 1995.
63. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committem Report. *Allergy*, 59: 469-78, 2004.
64. McCarthy DS, Sigurdson M. Lung elastic recoil and reduced airflow in clinically stable asthma. *Thorax* 35: 298-302, 1980.
65. McFadden ER, Jr. A century of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170: 215-221, 2004.
66. Menezes AM, Montes de OM, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muino A, Jardim JR, Valdivia G, Talamo C. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 145: 297-304, 2014.
67. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G and Wanger J. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26:319-38, 2005.

68. Monkhouse WS, Whimster WF. An account of the longitudinal mucosal corrugations of the human tracheo-bronchial tree, with observations on those of some animals. *Journal of Anatomy*, 122, 3, pp. 681-695, 1976.
69. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Clark MP, Dweik RA, Fitzpatrick AM, Gaston B, Hew M, Hussain I, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Murphy JR, Peters SP, Teague WG, Meyers DA, Busse WW, Wenzel SE. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119: 405-413, 2007.
70. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R, Jr., Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181: 315-323, 2010.
71. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; NIH publication, 416p, 2007.
72. Patrawalla P, Kazeros A, Rogers L, Shao Y, Liu M, Fernandez-Beros ME, Shang S, Reibman J. Application of the asthma phenotype algorithm from the Severe Asthma Research Program to an urban population. *PLoS One* 7: e44540, 2012.
73. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164: S1-S5, 2001.

74. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de Referencia para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 18:10–12, 1992.
75. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; 33:15–19, 2007.
76. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, Naspitz C, Cruz AA. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*, 63: 564–569, 2008.
77. Rackemann FM. A working classification of asthma. *American Journal of Medicine*, 3: 601-606, 1947.
78. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 353: 364-369, 1999.
79. Sexton P, Black P, Wu L, Sommerville F, Hamed M, Metcalf P, Kolbe J. Fixed airflow obstruction among nonsmokers with asthma: a case-comparison study. *Journal of Asthma* 50: 606-612, 2013.
80. Shaw D, Green R, Berry M, Mellor S, Hargadon B, Shelley M, McKenna S, Thomas M, Pavord I. A cross-sectional study of patterns of airway dysfunction, symptoms and morbidity in primary care asthma. *Primary Care Respiratory Journal* 21: 283-287, 2012.
81. Siroux V, Basagan X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, Slama R, Jarvis D, Anto JM, Kauffmann F, Sunyer J. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *European Respiratory Journal*, 38: 310–317, 2011

82. Sluiter HJ, Koeter GH, de Monchy JG, Postma DS, de VK, Orie NG. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *European Respiratory Journal* 4: 479-489, 1991.
83. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Revista Paulista de Pediatria*, 32: 114-125, 2014.
84. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, Balóira A, Carrizo S, Esteban C, Galdiz JB, González MC, Miravittles M, Monsó E, Montemayor T, Morera J, Ortega F, Peces-Barba G, Puente L, Rodríguez JM, Sala E, Sauleda J, Soriano JB, Viejor JL. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de Bronconeumología*, 48:331-7, 2012.
85. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, Bousquet J, Cruz AA. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *European Respiratory Journal* 35: 515-521, 2010.
86. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *European Respiratory Journal*, 31: 974–981, 2008.
87. Strek ME. Difficult asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3: 116-123, 2006.
88. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF, Mauger E, Peters SP, Sorkness

- CA, for the Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109: 410–418, 2002.
89. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, Wilson J, Robertson CF. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133: 1572-1578, 2014a.
90. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 69: 805-810, 2014b.
91. Tashkin DP, Chipps BE, Trudo F, Zangrilli JG. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *Journal of Asthma*, 51(6):603-9, 2014
92. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest*, 113: 272-277, 1998.
93. ten Bricke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164: 744-748, 2001.
94. Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respiratory Research*, 2: 333-339, 2001.
95. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *European Respiratory Journal* 14: 892-896, 1999.
96. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and

- reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 58: 322-327, 2003.
97. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157:447–452, 1998.
98. Walker ML, Holt KE, Anderson GP, Teo SM, Sly PD, Holt PG, Inouye M. Elucidation pathways driving asthma pathogenesis: development of a systems-level analytic strategy. *Frontiers in Immunology*, 5 (447): 1-16. doi: 0.3389/fimmu.2014.00447, 2014
99. Walter MJ, Holtzman MJ. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 32: 483-489, 2005.
100. Wang Q, Li H, Yao Y, Xia D, Zhou J. The over expression of heparin-binding epidermal growth factor is responsible for th17-induced airway remodeling in an experimental asthma model. *Journal of Immunology*, 185:834-841, 2010.
101. Ward C, Johns DP, Bish R, Pais M, Reid DW, Ingram C, Feltis B, Haydn Walters E. Reduced airway distensibility, fixed airflow limitation, and airway wall remodeling in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164: 1718–1721, 2001.
102. Wenzel S. Severe asthma in adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172: 149-160, 2005.
103. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical & Experimental Allergy*, 42: 650-658, 2012.

XIII. ANEXOS

XIII.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

“O impacto da rinite no consumo de recursos da saúde, no controle dos sintomas e na qualidade de vida de pacientes com asma grave”

Você está sendo convidado para participar do estudo **“O impacto da rinite no consumo de recursos da saúde, no controle dos sintomas e na qualidade de vida de pacientes com asma grave”**, cujo objetivo é avaliar se pacientes com asma grave e rinite tem características e evolução clínica diferentes dos pacientes com asma grave sem rinite.

A sua participação neste estudo é voluntária e antes de decidir se irá ou não participar deste estudo é importante que você leia as informações a seguir e tire todas as suas dúvidas.

Procedimentos do Estudo:

Você está sendo convidado para participar deste estudo, pois você está em acompanhamento regular no Programa de Controle da asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR). Neste estudo gostaríamos de utilizar as informações referentes a internações hospitalares e atendimentos em emergência obtidas durante o acompanhamento no ProAR. Além disto, gostaríamos de fazer uma consulta onde você responderá informações referentes à sua asma, responderá a questionários sobre os seus sintomas, realizará espirometria, teste alérgico cutâneo e colherá um pouco de secreção do nariz para análise.

Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:

Dados da literatura médica indicam que os exames aos quais você será submetido são seguros. Durante a realização do teste alérgico cutâneo você poderá apresentar prurido (coceira) transitório no antebraço. Durante a realização da espirometria você poderá ter uma sensação de desconforto torácico e tosse. Durante a coleta de secreção nasal você poderá sentir incômodo, e eventualmente um pouco de dor no local da coleta. Todos os sintomas descritos são transitórios, e você estará sendo acompanhado pela equipe do estudo durante todos os momentos.

Voluntariedade:

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você decidir participar, você ainda terá a liberdade de, a qualquer momento, parar de realizar os procedimentos deste estudo, sem ter que dar nenhuma explicação. Sua decisão não comprometerá, em hipótese alguma, o atendimento que você recebe de seu médico.

Confidencialidade:

Sua participação neste estudo será estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo. Se você, a qualquer momento, tiver mais alguma dúvida relacionada ao estudo, favor contactar o **Dr Eduardo Vieira Ponte, Tel.: 3203-2549**. Caso haja dúvidas relacionadas com seus direitos legais, favor contactar o Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira, através do tel. 32032740, com o **Dr. Antônio dos Santos Barata**.

Consentimento:

Com base no texto escrito acima, concordo em participar do estudo.

_____	_____	_____
Data	Assinatura do Paciente ou Representante Legal	Nome do Paciente
_____	_____	_____
Data	Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha
_____	_____	_____
Data	Assinatura do Investigador	Nome do Investigador



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007


Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. telefax: (71) 3203-2740 e-mail: cepcco@ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO Nº 14/2007

Registro CEP: 135 – 11.10.06

CAAE: 0122.0.054.000-06

1. **Título do Projeto.** "O impacto da rinite no consumo de recursos da saúde, no controle dos sintomas e na qualidade de vida de pacientes com asma grave".
2. **Patrocínio/Financiamento.** Não declarado. **Orçamento** modesto.
3. **Pesquisador Responsável.** Eduardo Vieira Ponte – Mestre e Doutorando do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da UFBA.
4. **Entidade.** Unidade ProAR da Faculdade de Medicina da UFBA.
5. **Área do Conhecimento.** 4.01, Nível P, Grupo III.
6. **Objetivos. Principal** — "avaliar se existe diferença no consumo de recursos de saúde por asma, no controle da asma e qualidade de vida em asma e na função pulmonar quando comparados pacientes com asma grave com e sem rinite". O autor propõe cinco objetivos **Específicos**, subprodutos do objetivo principal.
7. **Sumário.** Define a asma como uma doença inflamatória crônica em conformidade com o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma – 2002; e a rinite que se caracteriza por sintomas nasais como coriza, espirro, obstrução e prurido nasal. No estudo há fundamentos sobre a forte inter-relação entre asma e rinite, o que leva a uma maior frequência da asma, a diferenças de prognósticos com gravidade acentuada para asma em pacientes sem tratamento da rinite. Trata-se de justificar a hipótese central do estudo, segundo a qual o percentual de pacientes com asma grave e rinite atendidos em emergência durante o primeiro ano de acompanhamento no ProAR é superior ao de pacientes na mesma condição de asma e sem rinite.
A metodologia se caracteriza por um estudo de coorte contida no Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR). O autor prevê a realização de uma amostra de 844 pacientes de um universo de 1074 existentes no programa, em que os portadores de asma e rinite serão acompanhados por um período de um ano, avaliados e comparados com subgrupo de outros 200 pacientes que tiveram avaliações quanto ao custo do tratamento de asma. Há definições clínicas do diagnóstico de asma e de rinite e a proposição de uso dos seguintes instrumentos: Questionário de controle de asma e qualidade de vida; Prova de função pulmonar; Teste alérgico cutâneo de leitura imediata; Lavado e citologia nasal e Questionário de custo familiar de asma. O orçamento previsto é de 18 mil reais, porém não há informação sobre fonte de financiamento do estudo.


Prof. Dr. Antonio dos Santos Moreira
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisas Humanas
MCC - Universidade Federal da Bahia



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
 cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. telefax: (71) 3203-2740 e-mail: cepmco@ufba.br

8. **Comentários.** Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes no estudo são eminentemente técnicos e não evidenciam a adoção de medidas que estabeleçam a seleção de sujeitos segundo aspectos sociais, econômicos ou culturais conflitantes com valores morais e princípios éticos.

A análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) teve como referência legal a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde - CNS. O Termo de Consentimento elaborado para o presente protocolo expressa respeito ao paciente enquanto sujeito da pesquisa, redação clara, porém sem alternativa para sujeitos iletrados ou analfabetos funcionais, o que poderá ser solucionado no decorrer do estudo. O documento contempla os requisitos da Res. CNS 196/96 IV, IV.1 e IV.2. Os riscos e benefícios para os sujeitos da pesquisa estão descritos no TCLE e assegura a liberdade do paciente ou responsável se recusar a participar ou ainda se retirar do estudo por iniciativa própria, sem constrangimentos ou prejuízos no cuidado à saúde.

Dessa forma, entendemos que o TCLE segue os preceitos regulamentares estabelecidos pela citada Resolução do CNS, e particularmente atende ao item IV -Consentimento Livre e Esclarecido.

A presente análise ética tem como fundamento legal a Resolução do CNS 196/96 - V. Quanto ao método utilizado, a referência adotada foi o modelo de análise ética, denominado principalista¹.

A partir dos procedimentos descritos, pode-se concluir que não há conflito ético; os riscos inscritos no presente protocolo de pesquisa se concentram essencialmente na realização dos testes de prova de função pulmonar, teste alérgico cutâneo de leitura imediata e do lavado e citologia nasal, que em geral são seguros e ainda podem ser utilizados na melhoria do prognóstico dos pacientes. Na dimensão coletiva, se evidencia a busca da beneficência na perspectiva de ampliação do conhecimento científico sobre a prevenção, melhoria do prognóstico do tratamento de patologias como asma e rinite, e redução de custos que têm grande importância na saúde pública.

Protocolo aprovável com recomendação: informar o Patrocinador, se houver.

APROVADO COM RECOMENDAÇÃO

Salvador 12 de Fevereiro de 2007

Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barrata
Coordenador-CEP/MCO/UFBA
 Prof. Dr. Antônio dos Santos Barrata
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisas Humanas
 em Saúde - Universidade Federal da Bahia

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas "Recomendações Adicionais" apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

¹ O modelo principalista na Bioética originou-se com a publicação do livro, *The Principles of Bioethics*, de Beauchamps e Childress, em 1979 e tem raízes na história da filosofia e na tradicional ética médica. O modelo utiliza quatro princípios éticos fundamentais como ferramentas para a reflexão em torno dos conflitos morais pertinentes a bioética: Não-maleficência; Justiça; Beneficência; Autonomia. A existência de conflitos entre os princípios citados revela ocorrência de graves problemas éticos.

XIII.2 Ficha de Atendimento da visita final do estudo:

O impacto da rinite no consumo de recursos da saúde e no controle da asma grave

1. Data: _____ RG: _____
 2. Nome: _____
 3. Idade: _____ anos Sexo: Masculino _ Feminino _
 4. Critérios de exclusão
 Uso irregular de medicação para asma nas últimas 8 semanas _
 Uso irregular de medicação para rinite nas últimas 8 semanas _
 Diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, estenose de traquéia, doença neuromuscular, déficit cognitivo, outras doenças respiratórias ou outras patologias que dificulte a avaliação da gravidade da asma _
 5. Tabagismo anos/maço _____
 6. Diagnóstico de rinite: S _ N _
 7. Frequência dos sintomas de rinite
 Intermitente (sintomas menos de quatro vezes por semana < 4 semanas) _
 Perene (sintomas quatro vezes ou mais por semana \geq 4 semanas) _
 8. Sintomas controlados: S _ N _
 9. Intensidade dos sintomas de rinite
 Leve (Os sintomas não incomodam e não interferem nas atividades diárias) _
 Moderada/severa (Os sintomas incomodam, interferem nas atividades diárias e no sono) _
 10. Em uso regular de medicação para rinite nas últimas 8 semanas (pelo menos 70% das doses) S _ N _ Qual: _____ Dose diária : _____
 11. Paciente com sintomas persistentes de asma nas última 1 semana S _ N _
 12. Idade início dos sintomas de asma: ____ anos
 13. Em uso regular de medicação para asma nas últimas 8 semanas (pelo menos 70% das doses) S _ N _
 Qual: _____ Dose diária : _____
 Qual: _____ Dose diária : _____
 Qual: _____ Dose diária : _____
 14. AQLQ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10 ___ 11 ___ 12
 ___ 13 ___ 14 ___ 15 ___ 16 ___ 17 ___ 18 ___ 19 ___ 20 ___ 21 ___ 22 ___ 23
 ___ 24 ___ 25 ___ 26 ___ 27 ___ 28 ___ 29 ___ 30 ___ 31 ___ 32 ___
- Escore domínio A (somar questões 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32 / dividir por 11) _____
- Escore domínio S (somar questões 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29 e 30 / dividir por 12) _____
- Escore domínio EM (somar questões 7, 13, 15, 21 e 27 dividir por 5) _____
- Escore domínio EN (somar questões 9, 17, 23 e 26 / dividir por 4) _____
- Escore final AQLQ (somar o escore dos 4 domínios e dividir por 4) _____

XIII.3 QUESTIONÁRIO DE CONTROLE DE ASMA (ACQ 7):

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou por causa de sua asma durante a noite?

- 0 Nunca
- 1 Quase nunca
- 2 Poucas vezes
- 3 Várias vezes
- 4 Muitas vezes
- 5 Muitíssimas vezes
- 6 Incapaz de dormir devido à asma

2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram seus sintomas da asma, quando você se acordou pela manhã?

- 0 Sem sintomas
- 1 Sintomas muito leves
- 2 Sintomas leves
- 3 Sintomas moderados
- 4 Sintomas um tanto graves
- 5 Sintomas graves
- 6 Sintomas muito graves

3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitada você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?

- 0 Nada limitada
- 1 Muito pouco limitada
- 2 pouco limitada
- 3 moderadamente limitada
- 4 Muito limitada
- 5 Extremamente limitada
- 6 Totalmente limitada

4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?

- 0 Nenhuma
- 1 Muito pouca
- 2 Alguma
- 3 Moderada
- 4 Bastante
- 5 Muita
- 6 Muitíssima

5. De um modo geral, durante os últimos sete dias quanto tempo você teve chiado?

- 0 Nunca
- 1 Quase nunca
- 2 Pouco tempo
- 3 Algum tempo
- 4 Bastante tempo
- 5 Quase sempre
- 6 Sempre

6. Em média, durante os últimos 7 dias, quantos jatos de broncodilatador de curta ação (exemplo Berotec, Aerolin) você usou cada dia?

- 0) Nenhuma
- 1) 1 – 2 jatos na maioria dos dias
- 2) 3 – 4 jatos na maioria dos dias
- 3) 5 – 8 jatos na maioria dos dias
- 4) 9 – 12 jatos na maioria dos dias
- 5) 13 – 16 jatos na maioria dos dias
- 6) Mais de 16 jatos na maioria dos dias

7. % VEF1 predito pré-broncodilatador:

- 0) > 95% predito
- 1) 95 – 90% predito
- 2) 89 – 80% predito
- 3) 79 – 70% predito
- 4) 69 – 60% predito
- 5) 59 – 50% predito
- 6) < 50% predito

XIII.4 Questionário sobre qualidade de vida em asma (AQLQ)

1. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade ^A
1: _____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] __
2. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade ^A
2: _____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] __
3. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade ^A
3: _____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] __
4. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade ^A
4: _____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] __
5. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade ^A
5: _____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] __
6. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas como resultado de um **aperto no peito**? [CARTÃO VERMELHO] ^S __
7. De modo geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu **preocupado por ter asma**? [CARTÃO AZUL] ^{EM} __
8. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu com **falta de ar** por causa da sua asma? [CARTÃO AZUL] ^S __
9. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas da asma devido ao fato de **ter sido exposto à fumaça de cigarro**? [CARTÃO AZUL] ^{AM} __
10. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve **chiado** no peito? [CARTÃO AZUL] ^S __
11. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu que teve que **evitar uma situação ou um ambiente devido à fumaça de cigarro**? [CARTÃO AZUL] ^A __
12. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas devido a **tosse**? [CARTÃO VERMELHO] ^S __
13. De modo geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu **frustrado** (porque não pode fazer o que gosta) por causa de sua asma? [CARTÃO AZUL] ^{EM} __
14. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve uma sensação de **peso no peito**? [CARTÃO AZUL] ^S __
15. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu **preocupado quanto a necessidade de usar medicação** para sua asma? [CARTÃO AZUL] ^{EM} __

16. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu a necessidade de **pigarrear**? [CARTÃO AZUL] ^S ___
17. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu sintomas da asma como resultado de **estar exposto à poeira**? [CARTÃO AZUL] ^{AM} ___
18. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve **dificuldade para soltar o ar** por causa de sua asma? [CARTÃO AZUL] ^S ___
19. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve que **evitar uma situação ou um ambiente devido a poeira**? [CARTÃO AZUL] ^A ___
20. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você **acordou de manhã com sintomas da asma**? [CARTÃO AZUL] ^S ___
21. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu **medo de não ter disponível sua medicação para asma**? [CARTÃO AZUL] ^{EM} ___
22. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu incomodado pela **respiração difícil**? [CARTÃO AZUL] ^S ___
23. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas da asma devido ao **tempo ruim ou poluição do ar**? [CARTÃO AZUL] ^{AM} ___
24. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se **acordou à noite** por causa de sua asma? [CARTÃO AZUL] ^S ___
25. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas **você evitou sair devido ao tempo ruim ou a poluição do ar**? [CARTÃO AZUL] ^A ___
26. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas de asma devido a **exposição a cheiros fortes ou perfume**? [CARTÃO AZUL] ^{AM} ___
27. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve **receio de perder o fôlego**? [CARTÃO AZUL] ^{EM} ___
28. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu que teve que **evitar uma situação ou um ambiente devido a cheiros fortes ou perfume**? [CARTÃO AZUL] ^A ___
29. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sua asma **interferiu em que você tivesse uma boa noite de sono**? [CARTÃO AZUL] ^S ___
30. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve a sensação de ter que brigar pelo ar? [CARTÃO AZUL] ^S ___
31. Pense todo tipo de atividade que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. [CARTÃO AMARELO] ^A ___
32. De modo geral, entre todas as atividades que você tem feito durante as 2 últimas semanas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma? [CARTÃO VERDE] ^A ___

S ___ A ___ AM ___ EM ___ Total _____

XIII.5 Avaliação da Gravidade da Asma, na primeira consulta:

QUADRO 2 Classificação da gravidade da asma				
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse	≤ 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários mas não contínuos	Diários contínuos
Atividades	Em geral normais Falta ocasional ao trabalho ou escola	Limitação para grandes esforços Faltas ocasionais ao trabalho ou escola	Prejudicadas Algumas faltas ao trabalho ou escola. Sintomas com exercício moderado (subir escadas)	Limitação diária Falta freqüente ao trabalho e escola. Sintomas com exercícios leves, (andar no plano)
Crises*	Ocasionais (leves) Controladas com broncodilatadores, sem ida à emergência	Infreqüentes Algumas requerendo curso de corticóide	Freqüentes Algumas com ida à emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação	Freqüentes – graves Necessidade de corticóide sistêmico, internação ou com risco de vida
Sintomas noturnos**	Raros ≤ 2 vezes/mês	Ocasionais > 2 vezes/mês e ≤ 1 vez/semana	Comuns > 1 vez/semana	Quase diários > 2 vezes/semana
Broncodilatador para alívio	≤ 1 vez/semana	≤ 2 vezes/semana	> 2 vezes/semana e < 2 vezes/dia	≥ 2 vezes/dia
PFE ou VEF ₁ nas consultas	Pré-bd > 80% previsto	Pré-bd ≥ 80% ou previsto	Pré-bd entre 60% e 80% previsto	Pré-bd < 60% previsto
<p>* Pacientes com crises infreqüentes, mas que coloquem a vida em risco, devem ser classificados como portadores de asma persistente grave.</p> <p>** Despertar noturno regular com chiado ou tosse é um sintoma grave.</p>				

XIII.6 Questionário de sintomas de rinite:

RG paciente: _____ Data: _____

Qual a intensidade do sintomas de rinite na última semana.

- Coriza:
 - 0. Ausente
 - 1. Leve
 - 2. Moderado
 - 3. Grave

- Prurido:
 - 0. Ausente
 - 1. Leve
 - 2. Moderado
 - 3. Grave

- Obstrução:
 - 0. Ausente
 - 1. Leve
 - 2. Moderado
 - 3. Grave

- Espirro:
 - 0. Ausente
 - 1. Leve
 - 2. Moderado
 - 3. Grave