

**RODRIGO ABENSUR ATHANAZIO**

**Avaliação das vias aéreas por tomografia computadorizada  
em pacientes com asma grave não controlada  
após otimização terapêutica e sua correlação  
com aspectos funcionais**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção de título de  
Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Rafael Stelmach

**São Paulo  
2016**

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Athanazio, Rodrigo Abensur

Avaliação das vias aéreas por tomografia computadorizada em pacientes com asma grave não controlada após otimização terapêutica e sua correlação com aspectos funcionais / Rodrigo Abensur Athanazio. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.

Orientador: Rafael Stelmach.

Descritores: 1.Asma 2.Controle 3.Espirometria 4.Testes de função respiratória  
5.Tomografia computadorizada por raios X 6.Tomografia computadorizada  
multidetectors 7.Obstrução das vias respiratórias 8.Análise quantitativa  
9.Pneumologia

USP/FM/DBD-363/16

*Aos meus pais,*

*Maior e mais completa representação de exemplo que posso  
imaginar. Obrigado por sempre estarem ao meu lado, contribuírem por  
me tornar o que sou e por todo carinho e amor irrestrito. Onde quer que  
eu esteja, a todo o momento e em tudo que faço tenho sempre vocês  
comigo.*

*Ao Dr Alberto Cukier, Dr Rafael Stelmach e Dra Regina Carvalho Pinto,*

*Meus “pais adotivos”. Obrigado por terem me acolhido, acreditado em mim e permitido meu crescimento, guiando e dando espaço e ferramentas para isso. Tê-los como espelho profissional é um privilégio que sempre guardarei com muito orgulho.*

## AGRADECIMENTOS

À minha avó Symi, pelo amor incondicional.

Ao meu irmão Daniel, minha cunhada Carmem e meus sobrinhos Felipe e Lucas, que completam minha alegria de fazer parte desta família que tanto amo.

À Samia Rached, minha *double*, tão diferentes e tão parecidos, tantas brigas e tantas risadas, tantas discussões e tantas reconciliações. Só posso agradecer por tanta parceria e cumplicidade. Sei que temos um longo caminho para traçarmos juntos.

Ao Anderson Entrielli, por todo companheirismo e paciência, tornando tudo mais fácil e alegre.

Ao Igor Marchesini, Rodrigo Nascimento e Anderson Porto, meus amigos e “irmãos”, que sempre acreditaram em mim, me apoiando e servindo de exemplo para continuarmos sempre crescendo.

Ao Adriano Mello, Henrique Gurgel, Gustavo França, André Abreu, André Gots e Lucas Gandarela, meus grandes amigos, que completam minha segunda família em São Paulo. O orgulho que tenho de cada um, associado a todos os momentos juntos, sem dúvida alguma, foram essenciais para as conquistas que tive até hoje.

Ao Kleuber Lemos, Gleison Duarte, Ingrid Coutinho, Eduardo Almeida, Rodrigo Icó e Francisco Bastos, meus amigos baianos, que estudaram e cresceram comigo. Obrigado por mostrar que distância não importa quando a amizade é verdadeira.

À Ana Lícia Damaceno, por ter contribuído de forma tão importante durante minha formação.

Ao Prof Dr Klaus Rabe, pela valiosa contribuição para realização deste trabalho.

Ao Frederico Fernandes, por abrilhantar nosso Grupo da Obstrução e “pegar” no meu pé, mas sempre de forma positiva e sempre me estimulando.

Ao Daniel Antunes, meu grande amigo da Pneumologia por, além de toda amizade, acreditar, torcer e, sobretudo, me fazer acreditar que posso ir além.

À Carol Nappi, Didier, Ral, Walter, Phi e Ana Carolina, por todos momentos juntos e jantares filosóficos.

Ao Sérvulo Azevedo, que me estimulou a vir para Pneumologia do HC/FMUSP e, posteriormente a fazer parte do Grupo da Obstrução.

À Ciça, Manu e Bianca, pelo companheirismo ao longo dos anos que estiveram junto ao nosso grupo na Pneumologia.

Ao Dr. Carlos Carvalho e demais Assistentes da Disciplina de Pneumologia do HC/FMUSP, pelo profissionalismo e excelência no trabalho, contribuindo de forma contundente à minha formação acadêmica.

Aos residentes de Pneumologia (antigos e atuais), pelo simples fato de serem uma das principais motivações para eu seguir esta carreira acadêmica.

À Luciana Cassimiro, Katia e Meg, pelo trabalho, companheirismo e ensinamentos nos protocolos de pesquisa clínica.

Ao André, Lusinete, Solange, Lucia, Alessandra, Neli e Carmem, por sempre me tratarem tão bem, estarem sempre disponíveis e me ajudarem no que fosse necessário.

Ao Dany Jasinowodolinski, pela colaboração na avaliação das tomografias de tórax.

Ao Daniel Winter, pela colaboração com os pacientes controles.

Aos colegas do HC, funcionários e pacientes, por serem peça fundamental deste ambiente, ao qual sou grato de fazer parte e me orgulho de saber que estamos sempre querendo fazer o melhor.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: divisão de biblioteca e documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

*ABSTRACT*

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1 Asma grave</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 Fenótipos em asma</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Coorte de asma grave de São Paulo (BRASASP)</b> .....	<b>5</b>
<b>1.4 Fenótipo de obstrução persistente</b> .....	<b>7</b>
<b>1.5 Tomografia computadorizada na asma</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 Objetivo primário</b> .....	<b>12</b>
<b>2.2 Objetivos secundários</b> .....	<b>12</b>
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Casuística</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 Critérios de inclusão</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3 Critérios de exclusão</b> .....	<b>15</b>
<b>3.4 Delineamento do estudo</b> .....	<b>15</b>
<b>3.4.1 Procedimentos</b> .....	<b>16</b>
3.4.1.1 Visita de seleção: semana 0 (S0) .....	16
3.4.1.2 Visita de Inclusão: Semana 2 (S2).....	17
3.4.1.3 Visita de acompanhamento: semana 4 (S4) .....	18
3.4.1.4 Visita final: semana 14 (S14) .....	18
<b>3.5 Instrumentos aplicados para medida do controle clínico da asma</b> ..	<b>19</b>
<b>3.6 Adesão ao tratamento</b> .....	<b>20</b>
<b>3.7 Testes de função pulmonar</b> .....	<b>20</b>
<b>3.7.1 Espirometria pré e pós-broncodilatador</b> .....	<b>20</b>
<b>3.7.2 Pletismografia</b> .....	<b>21</b>
<b>3.7.3 Teste de <i>Washout</i> de nitrogênio com respiração única (SBN2)</b> ....	<b>21</b>

<b>3.8 Tomografia computadorizada de tórax .....</b>	<b>22</b>
<b>3.9 Estratificação do fenótipo de asma grave e obstrução persistente .....</b>	<b>25</b>
<b>3.10 Caracterização do grupo-controle.....</b>	<b>25</b>
<b>3.11 Análise estatística.....</b>	<b>26</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 Caracterização da amostra .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 Controle da asma.....</b>	<b>30</b>
<b>4.3 Avaliação qualitativa da tomografia computadorizada do tórax .....</b>	<b>36</b>
<b>4.4 Avaliação quantitativa da tomografia computadorizada do tórax ....</b>	<b>39</b>
<b>4.5 Avaliação do fenótipo de obstrução persistente por meio da análise quantitativa da tomografia computadorizada do tórax .....</b>	<b>41</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>61</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>63</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ:	questionário de controle da asma
ACT:	teste de controle da asma
AG:	asma grave
AOP:	ausência de obstrução persistente
AP:	área de parede
BD:	broncodilatador
BRASASP	<i>Brazilian Severe Asthma of São Paulo</i> – Coorte de Asma Grave de São Paulo- Brasil
CC:	capacidade de fechamento
CI:	corticoide inalado
CO:	corticosteroide oral
CPT:	capacidade pulmonar total
CV:	capacidade vital
CVF:	capacidade vital forçada
DLCO:	capacidade de difusão do monóxido de carbono
dN <sub>2</sub> :	inclinação da fase III da curva de nitrogênio exalado
DP	desvio padrão
DPOC:	doença pulmonar obstrutiva crônica
EP:	espessura de parede
FeNO:	fração de óxido nítrico exalado
GC:	grupo controlado
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GNC:	grupo não controlado
IIQ	intervalo interquartil
IMC:	índice de massa corporal
IV:	volume de fechamento
LABA:	Beta-2 agonista de longa duração

OP:	obstrução persistente
OPG:	obstrução persistente grave
OPM:	obstrução persistente moderada
Pi10:	espessamento da parede das vias aéreas baseado na raiz quadrada da área da parede de uma via aérea teórica com 10 mm de perímetro de lúmen
Raw:	resistência das vias aéreas
RB1:	brônquio segmentar apical do lobo superior direito
Rx:	Radiografia
SBN2:	teste de <i>washout</i> de nitrogênio com respiração única
TC:	tomografia computadorizada
TCAR:	tomografia computadorizada de alta resolução
UH:	unidade Hounsfield
VEF1:	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VGT:	volume gasoso total
VR:	volume residual

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Fenótipos da BRASASP. Classificação hierárquica de características.....	6
<b>Figura 2</b> - Correlação estrutural entre o espessamento brônquico mensurado pela TC de tórax com achados histológicos de biópsia brônquica.....	10
<b>Figura 3</b> - Delineamento do estudo.....	15
<b>Figura 4</b> - Registro da curva de nitrogênio exalado após respiração única de oxigênio ( <i>single breath nitrogen washout</i> – SBN2)....	22
<b>Figura 5</b> - Avaliação quantitativa do espessamento brônquico por meio de tomografia computadorizada helicoidal com multidetectores .....	24
<b>Figura 6</b> - Diagrama de fluxo de pacientes no estudo.....	30
<b>Figura 7</b> - Comportamento dos valores de ACQ durante o protocolo de tratamento padronizado entre pacientes com asma grave do GC e GNC .....	33
<b>Figura 8</b> - Comportamento da função pulmonar (VEF1) durante o protocolo de tratamento padronizado entre pacientes com asma grave do GC e GNC.....	34
<b>Figura 9</b> - Variação de VEF1 após curso de corticoide oral de acordo com os achados qualitativos na tomografia computadorizada de tórax.....	37
<b>Figura 10</b> - Tomografia computadorizada de tórax para avaliação de impactação mucoide.....	38
<b>Figura 11</b> - Tomografia computadorizada de tórax para avaliação de espessamento brônquico.....	39
<b>Figura 12</b> - Grau de espessamento brônquico entre pacientes com asma grave e grupo-controle.....	40
<b>Figura 13</b> - Correlação entre espessamento brônquico (AP% do RB1) e função pulmonar (VEF1) em pacientes com asma grave .....	40

<b>Figura 14</b> - Correlação entre espessamento brônquico (Pi10) e função pulmonar (VEF1) em pacientes com asma grave .....	41
<b>Figura 15</b> - Variação do VEF1 (litros) entre visita basal (S0) e após corticoide oral (S4) entre os grupos AOP, OPM e OPG .....	43
<b>Figura 16</b> - Inclinação da fase III da curva de nitrogênio exalado (dN2%).....	45
<b>Figura 17</b> - Marcadores de obstrução ao fluxo aéreo, envolvimento das pequenas vias aéreas e alterações brônquicas estruturais de acordo com a gravidade da obstrução persistente. ....	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Características basais dos pacientes com asma grave do grupo controlado (GC) e do grupo não controlado (GNC), assim como, dos pacientes não incluídos.....	31
<b>Tabela 2</b> -	Comparação dos valores dos escores ACQ e ACT, uso de medicação de resgate, dias livres de sintomas e parâmetros de função pulmonar. ....	32
<b>Tabela 3</b> -	Resultados da análise de regressão logística considerando-se todas as variáveis independentes em relação ao controle da asma. ....	35
<b>Tabela 4</b> -	Resultados da análise de regressão logística em relação ao controle da asma considerando-se apenas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,10$ quando analisadas conjuntamente. ....	35
<b>Tabela 5</b> -	Resultados da análise de regressão linear em relação ao controle da asma considerando-se como variável dependente a mudança de ACQ durante o protocolo.....	36
<b>Tabela 6</b> -	Prevalência dos achados tomográficos avaliados de forma qualitativa em pacientes com asma grave. ....	36
<b>Tabela 7</b> -	Características clínicas e demográficas dos pacientes com asma grave conforme classificação pela presença ou não de obstrução persistente ao fluxo aéreo .....	42
<b>Tabela 8</b> -	Valores de função pulmonar dos grupos AOP, OPM e OPG ao longo do estudo .....	44
<b>Tabela 9</b> -	Medidas quantitativas da tomografia de tórax de acordo com a função pulmonar após tratamento com corticosteroide oral.....	46

## RESUMO

**Athanazio RA.** *Avaliação das vias aéreas por tomografia computadorizada em pacientes com asma grave não controlada após otimização terapêutica e sua correlação com aspectos funcionais* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**INTRODUÇÃO:** Apesar dos avanços terapêuticos, a asma grave (AG) persiste relacionada com alta morbidade e custos de saúde. Diversos fenótipos já foram descritos, porém faltam dados a respeito de como esses fenótipos respondem a diferentes intervenções e quais são as melhores ferramentas para avaliá-los. Além disso, debate-se se é possível alcançar o controle em todos pacientes com AG, questionando sua clássica definição de reversibilidade completa. O objetivo deste estudo é descrever e correlacionar os achados de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax em pacientes com AG, principalmente com fenótipo de obstrução persistente (OP), e identificar preditores do controle da asma após tratamento padronizado em centro de referência. **MÉTODOS:** Foram recrutados pacientes com AG não controlada para receber 2 semanas de corticosteroide oral (CO) e 12 semanas de formoterol+budesonida. Avaliações incluíram ACQ, espirometria, pletismografia e teste de *washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2), em três momentos (basal, após CO e final de 12 semanas). OP foi caracterizada como  $VEF1/CVF < 0,70$  após CO. Para avaliação da TCAR do tórax, utilizou-se *software* quantitativo incluindo a área de parede (AP), espessura de parede (EP) brônquica e Pi10 (área da parede de uma via aérea teórica com lúmen de 10mm de perímetro) para posterior comparação com dados funcionais. **RESULTADOS:** Entre os 51 pacientes que completaram o protocolo, 13 (25,5%) atingiram controle da asma. A única variável identificada como preditora de controle foi menor ACQ basal. Baseado no comportamento do FEF25-75, VR/CPT e a inclinação da fase 3 do SBN2, tanto a prova de função pulmonar completa como *washout* de nitrogênio demonstraram o envolvimento das pequenas vias aéreas nos pacientes com AG com diferentes níveis de gravidade relacionado à obstrução ao fluxo aéreo. Impactação mucoide associou-se a aumento no VEF1 após CO ( $23 \pm 18\%$  versus  $8 \pm 20\%$  -  $p=0,017$ ). Não houve diferença quanto à presença de bronquiectasia, EP brônquica aferida qualitativamente e padrão em mosaico na variação do VEF1. O valor médio do Pi10 foi de  $4,0 \pm 0,26$  mm e da AP% do brônquio segmentar apical do lobo superior direito (RB1) foi de  $66 \pm 4\%$ . O VEF1 mostrou uma correlação inversa tanto com Pi10 quanto com



o RB1 AP% ( $r=-0,438$ ,  $p=0,004$  e  $r=-0,316$ ,  $p=0,047$ , respectivamente). OP esteve presente em 77,4% dos pacientes asmáticos graves apesar do tratamento padronizado e associou-se a maior espessamento das vias aéreas. **CONCLUSÕES:** Impactação mucoide foi o principal preditor qualitativo tomográfico de ganho funcional após CO, enquanto Pi10 e AP% do RB1 correlacionaram-se com VEF1, sugerindo que, mesmo no subgrupo de pacientes com AG, a TCAR pode ter papel como ferramenta prognóstica. Além disso, apesar do tratamento padronizado, alta proporção de pacientes com AG permaneceu com OP ao fluxo aéreo e pior controle dos sintomas. O envolvimento das pequenas vias aéreas e remodelamento brônquico caracterizado pelo aumento da sua espessura foram os principais componentes destes resultados por se correlacionaram com a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo.

**Descritores:** asma; gravidade; controle; testes de função respiratória; tomografia computadorizada multidetectores; obstrução das vias respiratórias; análise quantitativa.

## ABSTRACT

Athanasio RA. *Airway evaluation by computed tomography in patients with not controlled severe asthma after therapy optimization and its correlation with functional aspects* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

**INTRODUCTION:** Despite advances in asthma treatment, severe asthma (SA) still results in high morbidity and use of health resources. Several phenotypes have already been described but there are still lack of data regarding how these phenotypes respond to different interventions and which are the best tools to evaluate them. There still debate if all severe asthma patients can achieve control or maintain the classical asthma's definition of a full reversible airway disease. The aim of this study is to describe and correlate thorax high-resolution computed tomography (HRCT) findings in SA patients, mainly with persistent obstruction phenotype, and to identify predictors related to asthma control after a standardized treatment in a reference center. **METHODS:** Non-controlled SA patients were enrolled to receive 2 weeks of oral corticosteroids (OC) and 12 weeks of formoterol+budesonide. They were evaluated according to ACQ, spirometry, pletismography and single breath nitrogen washout test (SBN2), at baseline, after OC trial and at the end of 12 weeks. Persistent obstruction (PO) was characterized as FEV1/FVC <0.70 after OC course. Using quantitative software to evaluate thorax HRCT performed at the end of the study, wall area (WA), wall thickness (WT) and Pi10 (wall area for a theoretical airway with 10mm lumen perimeter) were analyzed and compared with function data. **RESULTS:** Among 51 patients that completed the protocol, 13 (25.5%) achieved asthma control. The only variable identified as predictor of asthma control was lower baseline ACQ. Based on FEF25-75, RV/TLC and the slope of phase III of SBN2, pletismography and SBN2 maneuvers clearly demonstrated small airway involvement in SA patient with different levels of airflow obstruction severity. The presence of mucoid impaction was associated with significant increase in FEV1 after OC ( $23 \pm 18\%$  versus  $8 \pm 20\%$  -  $p=0.017$ ). No difference was found regarding bronchiectasis' presence, qualitative bronchial wall thickness nor mosaic pattern in the FEV1 variation. The mean pi10 was  $4.0 \pm 0.26$  mm and the right upper lobe apical segmental bronchus (RB1) WA% was  $66 \pm 4\%$ . Baseline FEV1% predicted presented a significant inverse correlation with both Pi10 and RB1 WA% ( $r = -0.438$ ,  $p = 0.004$  and  $r = -0.316$ ,  $p = 0.047$ , respectively). 77.4% of severe asthmatic patients had PO despite standardized treatment and presented higher airway

thickness. **CONCLUSIONS:** Muroid impaction was the main HRCT's predictor to oral corticosteroid response in this non-controlled severe asthmatic patients group. Pi10 and RB1 WA% correlated to baseline lung function supporting the evidence that, even in a subset of severe asthmatic patients, CT findings can be used as a prognostic tool. Despite optimal treatment and close follow-up, a high proportion of severe asthmatic patients will persist with airflow limitation and poor symptoms control. Small airway involvement and airway remodeling characterized as bronchial thickness are main components that explain our findings since they were related to the severity of persistent obstruction.

**Descriptors:** asthma; severity; control; respiratory function tests; tomography, multidetector computed tomography; airway obstruction; quantitative analysis.

# 1 Introdução

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Asma grave

A asma é uma doença inflamatória complexa e heterogênea das vias aéreas caracterizada pelo aumento da hiper-reatividade brônquica e obstrução ao fluxo aéreo, pelo menos, parcialmente reversível<sup>1</sup>. A despeito de tratamento anti-inflamatório e broncodilatador otimizado, entre 5-10% dos pacientes permanecem sintomáticos e são classificados como asma de difícil controle<sup>2</sup>. Esses pacientes apresentam pior qualidade de vida, maior risco de exacerbações e custo elevado para o sistema de saúde<sup>3</sup>. A despeito dos avanços no entendimento da fisiopatologia, classificação fenotípica e novas terapias, grande parte dos pacientes com asma grave persistem sintomáticos e/ou com marcadores inflamatórios e funcionais alterados<sup>2,4</sup>.

Historicamente, a gravidade da asma foi determinada pela quantidade de sintomas e limitação das atividades diárias que o paciente apresentava. Após ser incorporada pela estratégia GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>5</sup>, a quantidade de sintomas passou a determinar o estado de controle do paciente (controlado, parcialmente controlado e não controlado) e o conceito de gravidade passou a relacionar-se, então, com a quantidade necessária de medicamento para atingir o controle de sintomas do paciente<sup>6,7</sup>. O critério de asma controlada (ausente, parcial ou total), em substituição à classificação de gravidade, permitiu demonstrar que até 40% dos pacientes não alcançavam controle mesmo que com uso elevado/máximo de medicação<sup>8,9</sup>. A *American Thoracic Society* publicou, em 2000, uma diretriz baseada em opinião de especialistas e revisão da literatura para definir adequadamente os pacientes que deveriam ser considerados como portadores de asma grave<sup>10</sup>. Apesar de uma definição universalmente correta para definir uma doença tão complexa e heterogênea ser uma intenção utópica, foi o primeiro passo para poder melhor caracterizá-la e avançar no entendimento de sua fisiopatologia e

melhor abordagem terapêutica. Desta forma, estabeleceu-se uma combinação de critérios maiores e menores com o objetivo de permitir a identificação de pacientes com controle inadequado da asma, apesar de tratamento preconizado com corticosteroide e outros controladores<sup>10</sup>.

O tratamento da asma moderada a grave baseia-se em doses subsequentes de corticosteroide inalado (CI) mais a combinação de beta 2 agonistas de ação prolongada (LABA), com base no entendimento de que a inflamação pode ser controlada e, conseqüentemente, atingir-se o controle de sintomas<sup>5</sup>. Entretanto, este conceito não é absoluto, uma vez que o estudo GOAL mostrou que até 40% dos pacientes com asma não atingem controle dos sintomas, principalmente no subgrupo que necessita de doses progressivamente maiores de CI, ou seja, mais graves<sup>8</sup>. Fenótipos de asma classificados como não concordantes entre o grau de sintomas e inflamação nas vias aéreas, podem ser classificados como asma refratária, difícil de controlar ou grave<sup>11</sup>.

Diversos fatores podem estar associados ao não controle dos sintomas nos pacientes com asma grave como má adesão, técnica inadequada dos dispositivos inalatórios, comorbidades, exposição ambiental ou resistência a corticoide. A falta de eficácia dos medicamentos, atualmente, disponíveis para o tratamento da asma isoladamente e a associação com fatores previamente citados tornam, muitas vezes, o controle inalcançável nestes pacientes. Não se sabe ao certo qual a parcela de pacientes com asma grave que consegue atingir o controle após tratamento otimizado e, em muitos casos, se o controle é sequer possível utilizando-se os critérios aceitos para medi-lo atualmente.

## **1.2 Fenótipos em asma**

Esta falta de entendimento de diversos fatores cruciais para o adequado manejo dos pacientes com asma suscitou vários estudos nos últimos anos para melhor caracterizar e entender esta doença, principalmente no subgrupo de maior gravidade. O reconhecimento de que a asma tem manifestações

clínicas, fisiológicas e patológicas variáveis suscitarão a possibilidade de que essa possa não constituir uma doença única ou, ainda, representar fisiopatologias distintas entre si. Vários grupos de pesquisa passaram a discutir fenótipos de asma com o objetivo de caracterizar subgrupos (*clusters*) de pacientes<sup>4,11,12</sup>.

Entre os asmáticos graves, o fenótipo eosinofílico determinado por meio do escarro induzido refere-se ao conceito histórico do paciente asmático típico. Frequentemente, está associado à atopia, cuja persistência de eosinófilos pode indicar terapia inadequada ou resistência ao uso de altas doses de corticosteroide inalado (CI) ou oral (CO)<sup>13,14</sup>. A característica não eosinofílica na asma grave está relacionada a diferenças clínicas importantes na história natural e na resposta ao tratamento: existem dados conflitantes na literatura com perfil neutrofílico, podendo estar relacionado a séries de pacientes com maior ou menor controle dos sintomas<sup>4,15</sup>.

Apesar dos diversos estudos sobre a caracterização dos fenótipos da asma, não há um consenso de quantos fenótipos existem. Estes são caracterizados a partir de fatores que podem se sobrepor, como os demográficos, funcionais, inflamatórios, patológicos e clínicos, cujas características poderiam influenciar a evolução e a resposta ao tratamento. Desta forma, não apenas o padrão inflamatório das vias aéreas demonstrou influenciar a evolução e gravidade dos pacientes com asma, mas também outros fatores, como presença de comorbidades, características funcionais, dados demográficos e genéticos<sup>16</sup>. Estes fatores agrupados de forma sistemática definem *clusters* (grupos) que podem indicar o “defeito primário” (endotipo) para a asma ser grave, e permitir seu melhor tratamento<sup>17</sup>.

O papel mais importante na definição dos fenótipos é sua possibilidade de se tornar um alvo terapêutico que permita melhor controle dos sintomas do paciente. Desta forma, identificar que maior concentração de eosinófilos no escarro se correlaciona com maior intensidade de sintomas torna-se uma informação importante no momento que estudos subsequentes comprovam que o aumento de terapia com CI ou CO leva à redução dos sintomas e a melhor controle da doença<sup>18,19,20,21,22,23</sup>. Outro exemplo, com implicação

prática importante, relaciona-se à grande quantidade de pacientes com excesso de peso e asma grave não controlada. Esta constatação suscitou uma série de estudos que mostraram que abordagem para perda de peso do paciente se correlacionou com melhor controle dos sintomas nesta população<sup>24,25</sup>.

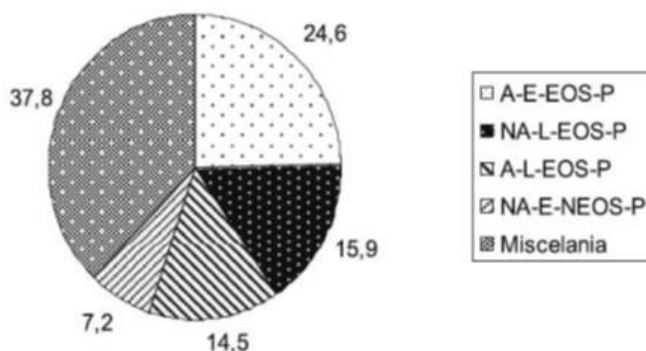
### **1.3 Coorte de asma grave de São Paulo (BRASASP)**

O entendimento da importância de uma adequada caracterização da população que se desejava intervir levou ao grupo de pesquisadores em asma da Universidade de São Paulo a delinear o seguimento e a caracterização dos pacientes com asma grave do ambulatório de Pneumologia desta instituição<sup>26,27</sup>.

Os resultados iniciais deste projeto foram importantes para descrever as características desta população em um estudo de corte transversal. Foi identificada uma população predominantemente feminina e atópica, com índice de massa corpórea elevado, início precoce da doença, presença de múltiplas comorbidades (ansiedade em particular) e alta morbidade evidenciada por hospitalizações frequentes e reduzida qualidade de vida relacionada à saúde. Ainda que em tratamento regular com doses altas de CI por, pelo menos, quatro anos, eles não estavam controlados e apresentavam obstrução persistente ao fluxo aéreo e concentração elevada de eosinófilos no escarro induzido. Os pacientes foram, então, agrupados de acordo com suas semelhanças em comum, e quatro possíveis fenótipos foram identificados: o maior grupo, com 24,6%, eram pacientes atópicos, de início precoce, com eosinofilia e obstrução persistente ao fluxo aéreo; 15,9% deles eram não atópicos, de início tardio, e também apresentavam eosinofilia e obstrução persistente ao fluxo aéreo; o terceiro grupo constituía-se de 14,5% dos pacientes, atópicos, de início tardio, com eosinofilia e limitação persistente ao fluxo aéreo; o último grupo tratava-se de pacientes não atópicos, de início



precoce, sem eosinofilia no escarro e obstrução persistente ao fluxo aéreo, com 7,2% dos pacientes<sup>28</sup> – Figura 1.



**Figura 1** - Fenótipos da BRASASP. Classificação hierárquica de características.

A = atópico; NA = não atópico; E = início precoce asma; L = início tardio asma; EOS = eosinofilia no escarro positiva; NEOS = eosinofilia no escarro negativa; P = limitação persistente ao fluxo aéreo. Adaptado da referência<sup>28</sup>.

Os resultados encontrados a partir do seguimento destes pacientes permitiram diversas conclusões relevantes, sobretudo, que pacientes com asma grave podem atingir o controle da doença, apesar de corresponder a uma parcela pequena (um terço) da população estudada<sup>26</sup>. É importante salientar que as características desta coorte são semelhantes às de outras coortes internacionais, reforçando a validade externa dos seus dados.

Um dado marcante nesta coorte foi a alta prevalência de pacientes com obstrução persistente ao fluxo aéreo, durante avaliação do corte transversal inicial, caracterizados por uma baixa relação VEF1/CVF. Os pacientes foram adequadamente caracterizados como portadores de asma, uma vez que tomografia de tórax, teste de difusão de monóxido de carbono, celularidade no escarro e histórico de hiper-reatividade das vias aéreas descartaram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras doenças respiratórias parenquimatosas, reforçando o diagnóstico de asma. Apesar do fenótipo de obstrução persistente também ter sido descrito em outras coortes, trata-se de tema ainda pouco explorado e sem proposta adequada de possíveis estratégias terapêuticas.

#### 1.4 Fenótipo de obstrução persistente

Classicamente, a asma foi considerada como uma doença com reversão total da obstrução ao fluxo aéreo, espontaneamente ou após tratamento<sup>5</sup>. Entretanto, uma proporção significativa de pacientes demonstra reversibilidade parcial da obstrução apesar do melhor tratamento e na ausência de história de tabagismo importante<sup>29</sup>. Esta irreversibilidade pode ser decorrente de inflamação recorrente e alterações estruturais. A obstrução persistente está associada à maior gravidade e morbimortalidade de asma. Na população de pacientes com asma grave, a prevalência de obstrução persistente pode ser superior a 50%<sup>30</sup>.

Estudos sobre obstrução persistente na asma grave sugerem que hiper-responsividade brônquica periférica grave e eosinofilia no escarro são marcadores de um processo inflamatório crônico. Este processo pode levar ao remodelamento das vias respiratórias e, por conseguinte, obstrução persistente. Algumas limitações desses estudos incluem o viés de seleção devido à presença de fumantes e, especialmente, o fato de que os pacientes não foram avaliados de forma prospectiva, o que impede a avaliação da aderência e do tratamento da gravidade da asma<sup>31,32,33</sup>.

Na verdade, não há ainda dados suficientes sobre os mecanismos que levam à obstrução persistente na asma. Até a presente data, os fatores de risco conhecidos relacionados com esta condição incluem diminuição da função pulmonar na infância, exacerbações frequentes, exposição ao tabaco, exposição constante a agentes de sensibilização e início tardio da asma. No entanto, ainda há controvérsias sobre definição de limitação do fluxo aéreo<sup>34</sup>, mesmo porque a maior parte do conhecimento adquirido sobre a função pulmonar em asmáticos é limitada às vias aéreas de maior/grande calibre, baseados em resultados de dados de espirometria<sup>10</sup>.

Desta forma, o fenótipo de obstrução persistente pode ser considerado objeto de grande interesse para estudo nos pacientes com asma grave por se tratar de achado frequente e ainda pouco explorado. Soma-se a isso o surgimento de novas ferramentas diagnósticas não invasivas que podem

contribuir substancialmente para melhor entendimento destes achados. A tomografia computadorizada de tórax volumétrica com multidetectores, aliada a análises quantitativas do grau de espessamento das vias aéreas, tem surgido como método capaz de identificar alterações brônquicas estruturais que podem estar relacionadas ao remodelamento inflamatório presente na asma<sup>35</sup>.

### **1.5 Tomografia computadorizada na asma**

A avaliação radiológica na asma, por muito tempo, objetivava apenas identificação de lesões pleuropulmonares que sugerissem outra patologia dentre as diversas doenças que participam da lista de diagnóstico diferencial da asma. A radiografia de tórax considerada como compatível com quadro de asma deveria apresentar-se normal ou revelando apenas hiperinsuflação pulmonar. O avanço das técnicas de imagem com melhor definição do parênquima pulmonar e, sobretudo, das vias aéreas, permitiu que novas modalidades radiológicas surgissem desempenhando diferentes papéis no manejo da asma<sup>36</sup>.

Sabe-se que pacientes asmáticos apresentam diferentes graus de remodelamento brônquico, caracterizado tanto por acometimento de pequenas vias aéreas (periféricas) como das mais centrais<sup>35,37</sup>. Espessamento brônquico, bronquiectasias, aprisionamento aéreo e impactação mucoide são alterações estruturais facilmente visualizadas por meio da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), e que já foram extensamente descritas nesta população<sup>36,38,39</sup>. Estes achados se correlacionam com gravidade da doença, assim como, maior risco de exacerbações de asma entretanto, a avaliação qualitativa ou semiquantitativa destas alterações não permitiam que avaliações mais detalhadas e complexas fossem realizadas<sup>40</sup>.

Com o avanço dos novos tomógrafos de múltiplos canais, que conseguem realizar aquisição volumétrica do tórax com uma única respiração,

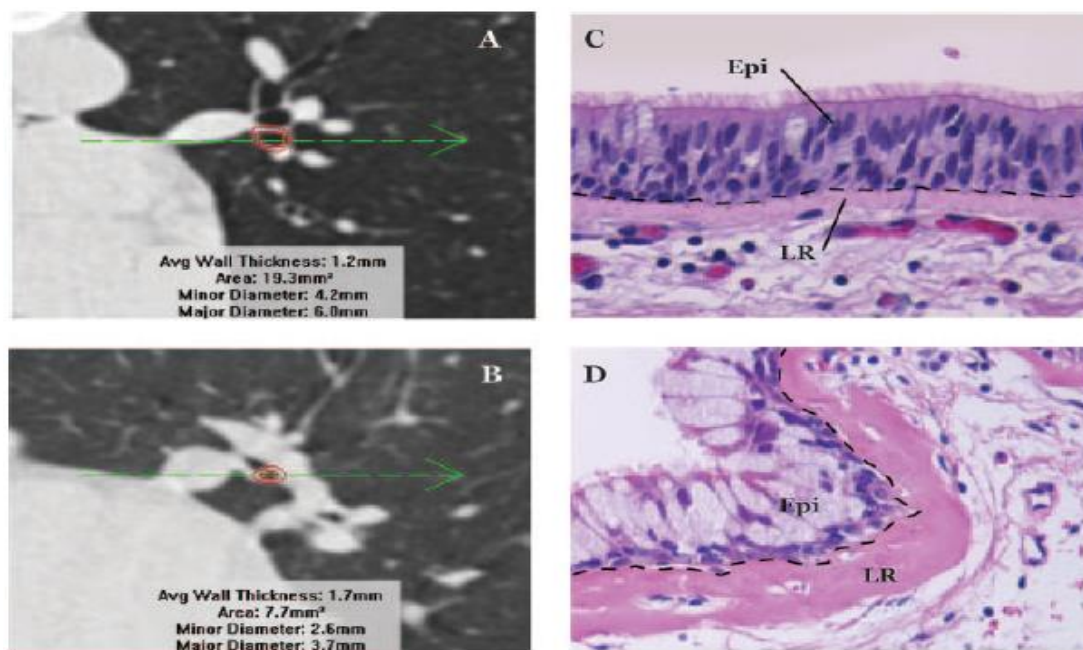
novas modalidades quantitativas de avaliação da via aérea foram criadas. Nakano *et al.* descreveram a primeira técnica quantitativa na qual o espessamento brônquico pôde ser determinado de forma precisa por meio da tomografia<sup>41</sup>. Diversos trabalhos foram iniciados com intuito de correlacionar desfechos clínicos com achados de espessamento brônquico. Além do espessamento da via aérea, a melhor resolução da tomografia computadorizada também permitiu a avaliação quantitativa de áreas de hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento aéreo. A combinação de imagens volumétricas em inspiração e expiração permitiram a quantificação das áreas de aprisionamento aéreo, que se mostrou outra ferramenta importante para acompanhamento dos pacientes com asma.

Estudos transversais correlacionaram tanto o espessamento brônquico, como o aprisionamento aéreo, com características clínicas importantes tais como: gravidade dos sintomas, VEF1, hiper-reatividade brônquica e tempo de doença, assim como desfechos clínicos relevantes, como exacerbações e hospitalizações<sup>42,43,44</sup>.

Apesar de diversos trabalhos terem mostrado uma relação entre alterações tomográficas e prognóstico da asma, poucos estudos avaliaram a tomografia computadorizada como instrumento de avaliação de resposta a intervenções terapêuticas. Redução de espessamento brônquico foi evidenciada após 6 meses de uso de corticosteroide inalado e após 3 meses com mepolizumabe, um imunobiológico específico anti-IL-5<sup>45,46</sup>. Em estudo de curta duração, Zeidler *et al.* foram capazes de demonstrar redução de aprisionamento aéreo após quatro semanas de uso de montelucaste<sup>47</sup>. Desta forma, a tomografia passa a exercer função não apenas no diagnóstico e prognóstico das doenças obstrutivas, mas como alvo de intervenção terapêutica e acompanhamento do paciente com asma.

Uma outra vantagem do uso da tomografia computadorizada na avaliação dos pacientes com asma encontra-se na sua natureza não invasiva de avaliação do trato respiratório. Uma vez que estudos têm demonstrado uma correlação estrutural entre o espessamento brônquico mensurado pela TC de tórax com achados histológicos de biópsia brônquica, é possível que,

no futuro, possa ser utilizada para avaliação do remodelamento brônquico sem necessidade de realização de procedimentos repetitivos invasivos com biópsia<sup>35</sup> – Figura 2.



**Figura 2** - Correlação estrutural entre o espessamento brônquico mensurado pela TC de tórax com achados histológicos de biópsia brônquica<sup>35</sup>. A e C: Correlação entre uma via aérea sem espessamento brônquico com respectiva histologia. B e D: correlação entre uma via aérea espessada com sua respectiva histologia caracterizada por aumento.

Diante deste cenário, torna-se clara a necessidade de uma adequada avaliação dos achados tomográficos da população de asma grave seguida pela Universidade de São Paulo – BRASASP. Além disso, a funcionalidade da TC de tórax como método não invasivo para avaliação de intervenções terapêuticas, assim como sua capacidade de inferência não invasiva de aspectos relacionados ao remodelamento brônquico, são características que a tornam uma ótima ferramenta para explorar um fenótipo específico e prevalente na coorte BRASASP que é a obstrução persistente. A hipótese principal do estudo é que pacientes com obstrução persistente apresentem maior remodelamento brônquico que poderá ser caracterizado por espessamento da parede brônquica medido pela TC quantitativa de tórax.

## **2 Objetivos**

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Avaliar se pacientes com fenótipo de asma grave e obstrução persistente apresentam maior espessamento brônquico do que pacientes com função pulmonar normal, medido por meio de técnica quantitativa tomográfica.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Descrever os achados tomográficos do tórax por meio de avaliação qualitativa e quantitativa nos pacientes da coorte BRASASP;
- Identificar de fatores preditivos de controle da asma em pacientes com asma grave após seguimento supervisionado e tratamento padronizado;
- Investigar a relação entre medidas de avaliação qualitativa na tomografia computadorizada de tórax e ganho de função pulmonar após curso de corticosteroide oral em pacientes com asma grave.





### **3 MÉTODOS**

Este estudo baseou-se na análise de parte de dados coletados da coorte BRASASP na qual a metodologia empregada já foi previamente publicada<sup>26,27</sup>. Serão apresentadas as informações referentes às características metodológicas e os procedimentos relevantes para execução deste projeto.

#### **3.1 Casuística**

A amostra foi selecionada a partir de uma população de 2.500 pacientes matriculados no ambulatório de asma da Divisão de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de outubro de 2006 a dezembro de 2008.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (nº 757/05). Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo). O projeto recebeu auxílio à pesquisa da FAPESP (nº 05/58757-3) e foi registrado no ClinicalTrial.gov sob número NCT 01089322.

#### **3.2 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão abrangiam pacientes entre 18 e 65 anos de idade com diagnóstico de asma grave de acordo com os critérios da GINA 2002<sup>5</sup> há mais de 1 ano. Apresentavam a) obstrução variável ao fluxo aéreo documentada nos últimos 5 anos; b) necessidade de  $\geq 1000$  mcg/dia de beclometasona ou equivalente; c) necessidade diária de beta 2 agonista de longa duração; d) ocorrência de pelo menos uma exacerbação de asma no

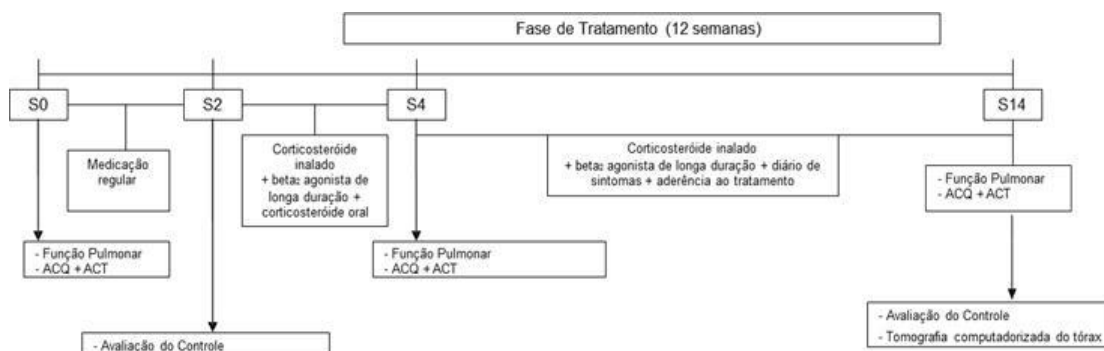
último ano que requereu uso de corticosteroide oral e e) não fumante ou ex-fumante com  $\leq 30$  maços-ano.

### 3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com história de infecção do trato respiratório nas 4 semanas anteriores ao estudo e/ou aqueles com outras doenças agudas ou crônicas do trato respiratório (Pneumonia, DPOC, Bronquectasia, Fibrose Cística, Fibrose Pulmonar, Tuberculose) ou, ainda com doenças clínicas importantes que poderiam interferir nos resultados do estudo, assim como pacientes gestantes.

### 3.4 Delineamento do estudo

O delineamento do estudo encontra-se representado na Figura 3.



**Figura 3** - Delineamento do estudo

S: semana; ACQ: Questionário de Controle da Asma; ACT: Teste de Controle da Asma

### 3.4.1 Procedimentos

#### 3.4.1.1 Visita de seleção: semana 0 (S0)

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo.
- Ficha clínica, incluindo informações:
  - Demográficas;
  - Escolaridade e nível socioeconômico;
  - Histórico da asma incluindo a sua duração;
  - Histórico de tabagismo;
  - Histórico médico incluindo informações de comorbidades;
  - Histórico ocupacional;
  - Medicação atual para asma e outras medicações em uso;
  - Classificação quanto à gravidade;
  - Questionário de Controle da Asma (ACQ);
  - Teste de Controle da Asma (ACT).
- Exames:
  - Espirometria pré e pós-broncodilatador;
  - Teste cutâneo com aéroalergenos;
  - Pletismografia com determinação dos Volumes Pulmonares, Resistência das Vias Aéreas (Raw);
  - Teste de *washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2).
- Orientação:
  - Técnica de utilização dos dispositivos inalatórios;
  - Manutenção da medicação em uso.

### 3.4.1.2 Visita de Inclusão: Semana 2 (S2)

- Aderência ao tratamento:
  - Contagem das doses de medicação inalatória utilizada;
  - Avaliação das receitas com reconhecimento das medicações;
  - Regularidade do preenchimento do diário de sintomas;
  
- Avaliação do controle da asma de acordo com os critérios clínicos adaptados de Bateman e cols. com base na avaliação das duas últimas semanas<sup>8</sup>. A asma é controlada se preencher dois ou mais dos seguintes critérios: a) sintomas de curta duração em  $\leq 2$  dias/semana; b) uso de medicação de alívio  $\leq 2$  dias/semana e  $\leq 4$  vezes/semana; c) PFE matinal  $\geq 80\%$  do predito diariamente; e todos os seguintes: a) sem qualquer despertar durante o sono noturno devido à asma; b) sem qualquer visita ao pronto socorro; c) sem uso de corticoide oral e d) sem necessidade de modificação do tratamento da asma por efeitos colaterais. Os pacientes foram incluídos no estudo se apresentarem asma não controlada por este critério;
- Aplicação do Teste de Controle da Asma (ACT) e do Questionário de Controle da Asma (ACQ);
- Medicação: os pacientes incluídos foram medicados com associação de Formoterol 12 mcg + Budesonida 400 mcg 2 (duas) vezes ao dia (de manutenção) e Formoterol 6 mcg + Budesonida 200 mcg até 4 (quatro) vezes ao dia como medicação de resgate + corticosteroide oral (prednisona = 40mg/dia) por um período de duas semanas. A medicação foi dispensada em dispositivos *Turbuhaler* contendo formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg identificado com a cor verde e dispositivos Turbuhaler contendo formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg identificado com a cor vermelha;
- Orientação:
  - Técnica de utilização dos dispositivos inalatórios.

#### 3.4.1.3 Visita de acompanhamento: semana 4 (S4)

- Aderência ao tratamento;
- Aplicação do ACQ e ACT;
- Realização de Espirometria;
- Pletismografia com determinação dos Volumes Pulmonares, Resistência das Vias Aéreas (Raw);
- Teste de *washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2);
- Orientação da técnica de utilização dos dispositivos inalatórios;
- Suspensão da prednisona;
- Manutenção da medicação inalatória.

#### 3.4.1.4 Visita final: semana 14 (S14)

- Avaliação da aderência ao tratamento e técnica de utilização dos dispositivos inalatórios;
- Aplicação do ACQ e ACT;
- Realização de Espirometria;
- Pletismografia com determinação dos Volumes Pulmonares, Resistência das Vias Aéreas (Raw);
- Teste de *washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2).
- Determinação do controle clínico da asma:
  - Foram considerados não controlados (GNC) aqueles que não atingiram controle pelos critérios clínicos pré estabelecidos e permaneciam com score de ACQ  $\geq 1,57$  e grupo controlado (GC) aqueles que obtiveram controle pelos critérios clínicos e atingiram ACQ  $< 1,57$ .
- Realização da tomografia de tórax.

### 3.5 Instrumentos aplicados para medida do controle clínico da asma

O controle, atualmente, pode ser avaliado por meio de instrumentos validados que possibilitam o conhecimento de um escore numérico, proporcionando o acompanhamento do paciente. São instrumentos validados o ACT<sup>48</sup> e o ACQ<sup>49</sup>. O primeiro foi traduzido para o Português e sua tradução foi recentemente validada para uso no Brasil<sup>50</sup>. O segundo foi traduzido, adaptado culturalmente para vários idiomas, inclusive o Português, pelo *MAPI Research Institute*<sup>51</sup> e validado para uso no Brasil<sup>52</sup>.

O ACT é um questionário prático e simples, desenvolvido para avaliar o controle da asma no último mês, especialmente quando a espirometria não é disponível. Tem capacidade para detectar variações no controle ao longo do tempo, sendo de fácil utilização pelos pacientes e interpretação pelos profissionais de saúde<sup>48</sup> (111). Consiste de 5 questões que avaliam a asma em relação à limitação de atividades de vida diária, dispneia, despertar noturno, uso de medicação de alívio e autoavaliação do paciente em relação ao controle da sua doença. Cada questão apresenta 5 alternativas que variam de 1 a 5 pontos. O resultado é dado pela soma das respostas. O ponto de corte de 19 pontos é a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para avaliar o controle da asma. A pontuação  $\leq 19$  indica asma mal controlada, alertando para a necessidade de mudanças no tratamento para obtenção do controle.

ACQ foi desenvolvido para avaliar controle da asma na semana anterior a da aplicação e inclui avaliação funcional<sup>49,53</sup>. Consiste de sete questões que avaliam o período de 7 dias anteriores à aplicação do instrumento. Cinco questões analisam sintomas: despertar noturno, sintomas matutinos, limitação de atividade de vida diária, dispneia e chiado. Uma questão avalia o uso de medicação de resgate e a última, o resultado da espirometria. As questões possuem 7 alternativas que variam de 0 a 6 pontos (0 = bem controlada e 6 = mal controlada). O escore final refere-se à média das sete respostas. Do ponto de vista clínico, variação  $\geq 0,5$  pontos é clinicamente significativa<sup>49</sup>. Recentemente, foi publicado estudo validando o ACQ para uso

no Brasil, analisando as versões com 5, 6 e 7 questões, utilizando dois escores como pontos de corte (0,75 e 1,50). Nas 3 versões, apresentou boa capacidade de discriminar asma não controlada em pacientes ambulatoriais no Brasil<sup>52</sup>.

### 3.6 Adesão ao tratamento

Durante as doze semanas de acompanhamento, avaliou-se a adesão ao tratamento proposto. As doses de medicação inalatória foram contadas a cada visita médica. Considerou-se aderência satisfatória somente nos pacientes que utilizaram mais de 70% da dose de medicação prescrita<sup>54</sup> para o período de avaliação. A técnica inalatória foi avaliada e revisada a cada visita.

### 3.7 Testes de função pulmonar

Para avaliação funcional dos pacientes com asma grave durante o estudo, os exames realizados incluíram espirometria pré e pós-broncodilatador, pletismografia, capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e volume de fechamento por teste de *washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2).

#### 3.7.1 Espirometria pré e pós-broncodilatador

Realizada de acordo com as diretrizes as ATS/ERS por meio de um aparelho *Masterscope* (Jaeger, Hoechberg®) conectado a microcomputador<sup>55</sup>. A reversibilidade foi medida 20 minutos após a inalação de 400 µg de salbutamol e os valores de normalidade obtidos das equações previstas pelo *European Community for Steel and Coal*<sup>56</sup>. Todos os valores obtidos foram analisados nos momentos S0, S4 e S14. Os valores de VEF1

foram analisados antes e após teste de reversibilidade de cada visita médica (seis medidas).

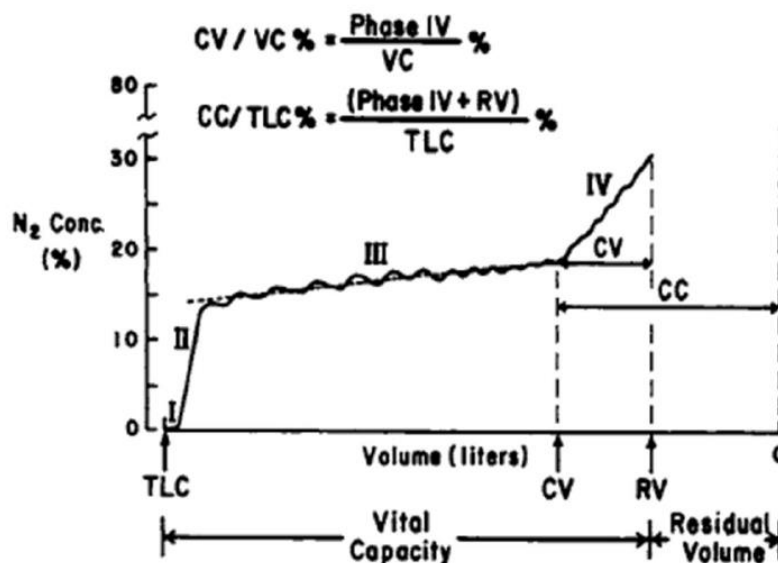
### 3.7.2 Pletismografia

Realizada em equipamento Elite DX® (*Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN; EUA*) e dados analisados pelo *Software Breezesuite* versão 6.1.c. Para obtenção dos volumes pulmonares, foi realizada medida do volume gasoso torácico (VGT). Avaliou-se a Capacidade Pulmonar Total (CPT), Volume Residual (VR), relação VR/CPT (%) e Resistência das Vias Aéreas (Raw) utilizando-se a técnica da pletismografia de corpo inteiro<sup>57</sup>. Todos os valores obtidos foram analisados nos momentos S0, S4 e S14.

### 3.7.3 Teste de *Washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2)

Realizado por meio de um espirômetro equipado com um medidor de N<sub>2</sub> de amostragem contínua conectado ao bocal (Elite DL Medgraphics Minneapolis®). Resumidamente, o paciente expirou completamente até o VR, inspirou oxigênio puro (100%) até a CPT, e voltou a expirar até VR com fluxo expiratório lento e constante (aproximadamente, 0,5 litro por segundo)<sup>58</sup>. A concentração de N<sub>2</sub> foi medida contra variação de volume entre a CPT e o VR – Figura 04. A inclinação do platô alveolar (dN<sub>2</sub> - inclinação da fase III da curva de nitrogênio exalado) foi calculada por análise computacional do melhor ajuste de linha durante a fase III do volume expiratório. Uma análise do sistema calculou o melhor ponto de intercessão entre a linha de fase III e fase IV, considerado como indicativo de fechamento das vias aéreas. Os valores também foram avaliados em três momentos como descrito para espirometria e pletismografia.





**Figura 4** - Registro da curva de nitrogênio exalado após respiração única de oxigênio (*single breath nitrogen washout – SBN2*)

IV = volume de fechamento (CV/Fase IV); III = inclinação platô alveolar (dN<sub>2</sub>/Fase III); CC = capacidade de fechamento; TLC = capacidade pulmonar total; CV = capacidade vital; RV = Volume residual.

### 3.8 Tomografia computadorizada de tórax

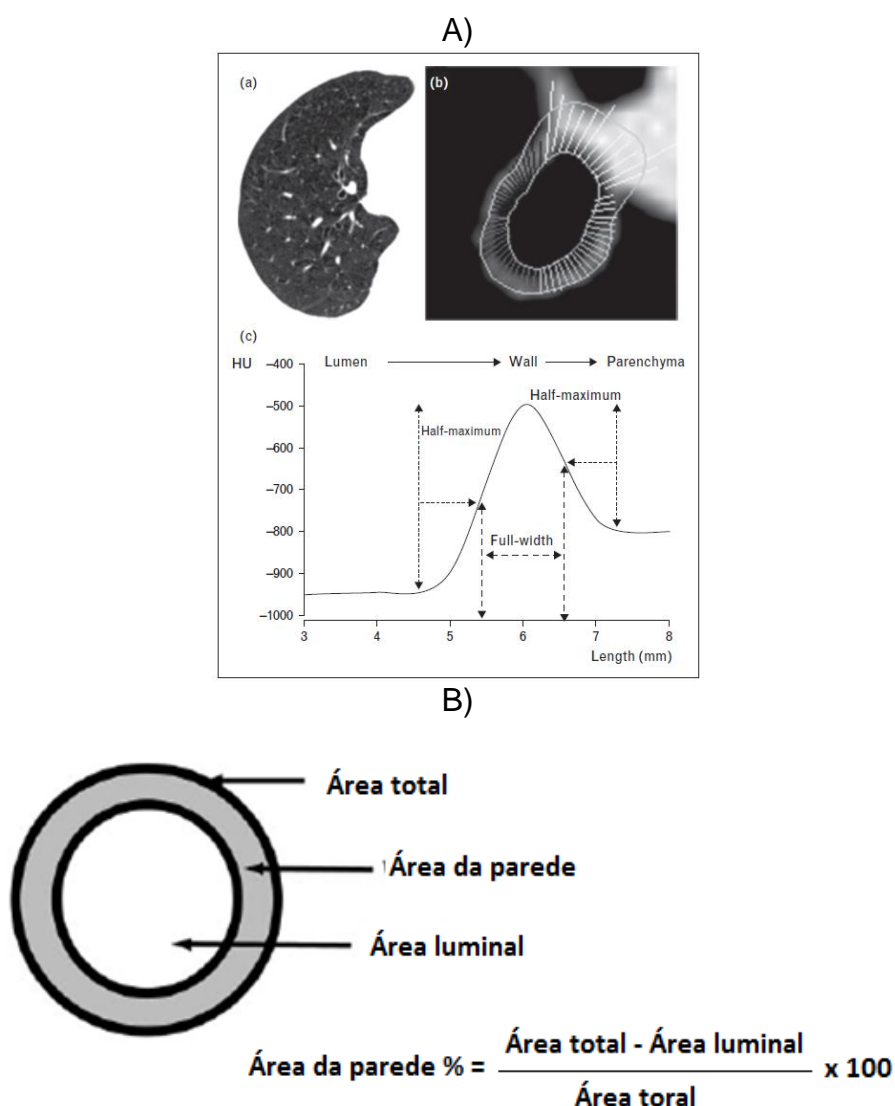
Imagens volumétricas de todo o pulmão foram adquiridas durante inspiração completa ao final do estudo (S14) com aparelho tomográfico Aquillion – Toshiba com multidetectores (32 canais) e por emissão de Rx. Para avaliação de aprisionamento aéreo, foram realizados 5 cortes em expiração após solicitar que o paciente expirasse passivamente retornando à sua capacidade residual funcional.

O protocolo de aquisição das imagens seguiu as recomendações do fabricante do *software* Apollo versão 1.2 (*VIDA Pulmonary Workstation, VIDA Diagnostics, Coralville, Iowa*). Trata-se de sistema de avaliação quantitativa de imagem, totalmente automatizado e com visualização volumétrica da informação. Inicialmente, o paciente foi colocado sobre a mesa do tomógrafo em decúbito dorsal, com os braços posicionados confortavelmente acima da cabeça e com as pernas apoiadas. Luzes de posicionamento *laser* foram usadas para alinhar o paciente de modo que o peito fosse posicionado em iso-

centro (no meio: da esquerda para direita; no meio: de cima para baixo) da aquisição do tomógrafo. A cobertura da varredura cobriu toda a extensão pulmonar bilateralmente. Os seguintes parâmetros foram utilizados para as aquisições:

- Varredura helicoidal com campo de visão de 500mm;
- Tempo de rotação de 0,5 segundos;
- Configuração: 64 x 0,625 mm;
- kV = 120, pitch = 0,906, algoritmo de reconstrução FC01;
- Espessura do corte = 1 mm, intervalo = 0,5 mm;
- Seleção de mA baseou-se no índice de massa corpórea (IMC) do paciente:
  - # IMC < 20 (pequeno) = 100 mA,
  - # IMC entre 20 e 30 (mediano) = 130 mA,
  - # IMC > 30 (grande) = 190 mA.

A análise quantitativa foi usada para morfometria das vias aéreas. Utilizou-se o brônquio segmentar apical do lobo superior direito (RB1) como o padrão de segmentação para ser comparado com a função pulmonar e avaliação clínica<sup>59,60</sup>. As medições específicas tomográficas incluíram espessura da parede das vias aéreas (EP), área de parede (AP), porcentagem de AP (AP%) e espessamento da parede das vias aéreas baseado na raiz quadrada da área da parede de uma via aérea teórica com 10 mm de perímetro de lúmen (Pi10). A medida do Pi10 normaliza o espessamento brônquico para um determinado valor teórico pré-estabelecido da via aérea, permitindo a comparação entre pacientes com vias aéreas de tamanhos distintos<sup>41</sup>. O cálculo da AP% foi determinado como  $(AP / \text{área total}) \times 100$  – Figura 5. O enfisema foi quantificado por meio dos *voxels* pulmonares na tomografia computadorizada inspiratória com atenuação < -950 UH.



**Figura 5** - Avaliação quantitativa do espessamento brônquico por meio de tomografia computadorizada helicoidal com multidetectores. A) Método automatizado conforme descrito por Nakano et al<sup>41</sup>; B) Cálculo para determinação do espessamento bronquico pela variável AP%.

Para análise qualitativa, foi realizada a avaliação sequencial dos achados tomográficos por um pneumologista e radiologista torácico. As seguintes variáveis foram incluídas: presença de bronquiectasias, padrão em mosaico, impactação mucoide, presença de ar no esôfago e hérnia diafragmática. Bronquiectasias foram definidas como diâmetro da luz interna brônquica maior que da sua artéria pulmonar adjacente ou ausência de afilamento brônquico em direção à periferia ou visualização de brônquios a 1 cm da pleura. Considerou-se impactação mucoide como existência de

secreção intrabronquial ou nódulos centrolobulares associados a imagens em árvore em brotamento. A avaliação de parênquima pulmonar e cavidade pleural também foi realizada com intuito de descartar outras patologias pleuropulmonares.

### **3.9 Estratificação do fenótipo de asma grave e obstrução persistente**

Com intuito de analisar a relação entre asma grave e diferentes graus de obstrução ao fluxo aéreo, o presente estudo comparou pacientes com obstrução persistente *versus* função pulmonar normal. Do total de pacientes recrutados, subgrupos foram definidos após duas semanas de prednisona por via oral associada com formoterol mais budesonida (visita S4 – momento após melhor tratamento).

Os pacientes foram, inicialmente, classificados como ausência de obstrução persistente (AOP) se VEF1/CVF após o teste de reversibilidade com salbutamol (BD) > 0,70. Caso contrário, os pacientes foram classificados como obstrução persistente (OP).

Em análise subsequente, pacientes classificados com OP foram classificados de acordo com o grau de obstrução ao fluxo aéreo. Os seguintes parâmetros foram utilizados:

- Obstrução persistente moderada (OPM): VEF1 após BD > 50% e < 80% + VEF1 / CVF após BD ≤ 0,70;
- Obstrução persistente grave (OPG): VEF1 após BD ≤ 50% + VEF1 / CVF após BD ≤ 0,70.

### **3.10 Caracterização do grupo-controle**

Para comparação dos dados de avaliação quantitativa do espessamento bronquial das vias aéreas, foram usados pacientes sem doença pulmonar obstrutiva prévia. Suas características incluíam idade entre 20 e 40 anos,

ausência de exposição ocupacional relevante e história prévia ou atual de tabagismo, prova de função pulmonar normal e ausência de alterações brônquicas ou parenquimatosas na tomografia de tórax<sup>61</sup>.

### 3.11 Análise estatística

Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov Smirnov ou Shapiro Wilk. As variáveis contínuas foram apresentadas em médias  $\pm$  desvio padrão ou em mediana (IC25%-75%). ANOVA para medidas repetidas ou ANOVA on ranks foram utilizadas para comparação de variáveis em três momentos. Teste T pareado ou T não pareados (grupos independentes) foram utilizados para análise de medidas em dois momentos. Adicionalmente, usaram-se, ainda, os testes de Wilcoxon Signed Ranks, Mann-Whitney e Qui-Quadrado para análise de grupos. Posteriormente, avaliou-se o grau de correlação por meio dos testes de Pearson ou de Spearman e regressões univariadas. Foram realizadas regressões multivariadas (logística e linear) para avaliação de preditores de controle da asma com inclusão de variáveis clínicas relevantes pré-definidas (idade, atopia, ACQ basal, VEF1 basal e duração da asma). Como primeiro passo para a análise, foram identificadas variáveis com dependência entre duas ou mais variáveis (multicolinearidade), porém não houve multicolinearidade entre as variáveis utilizadas no estudo, sendo assim, todas as variáveis de interesse foram utilizadas no modelo.

Os dados de espessamento brônquico foram aferidos quantitativamente para avaliar sua correlação com o fenótipo de obstrução persistente de acordo com a divisão dos grupos, portadores ou não de obstrução persistente de vias aéreas, como definido acima. Para esta análise, foram excluídos os pacientes ex-fumantes com carga tabágica maior que 10 anos/maço, que não possuísem dados funcionais na visita de divisão dos subgrupos ou que não realizaram tomografia de tórax ao final do protocolo.

Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes. As análises estatísticas foram realizadas por meio do “Sigma Stat” v. 3.5 (Systat Inc, AL) e Statistical Package for the Social Sciences, SPSS versão 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **4 Resultados**

---

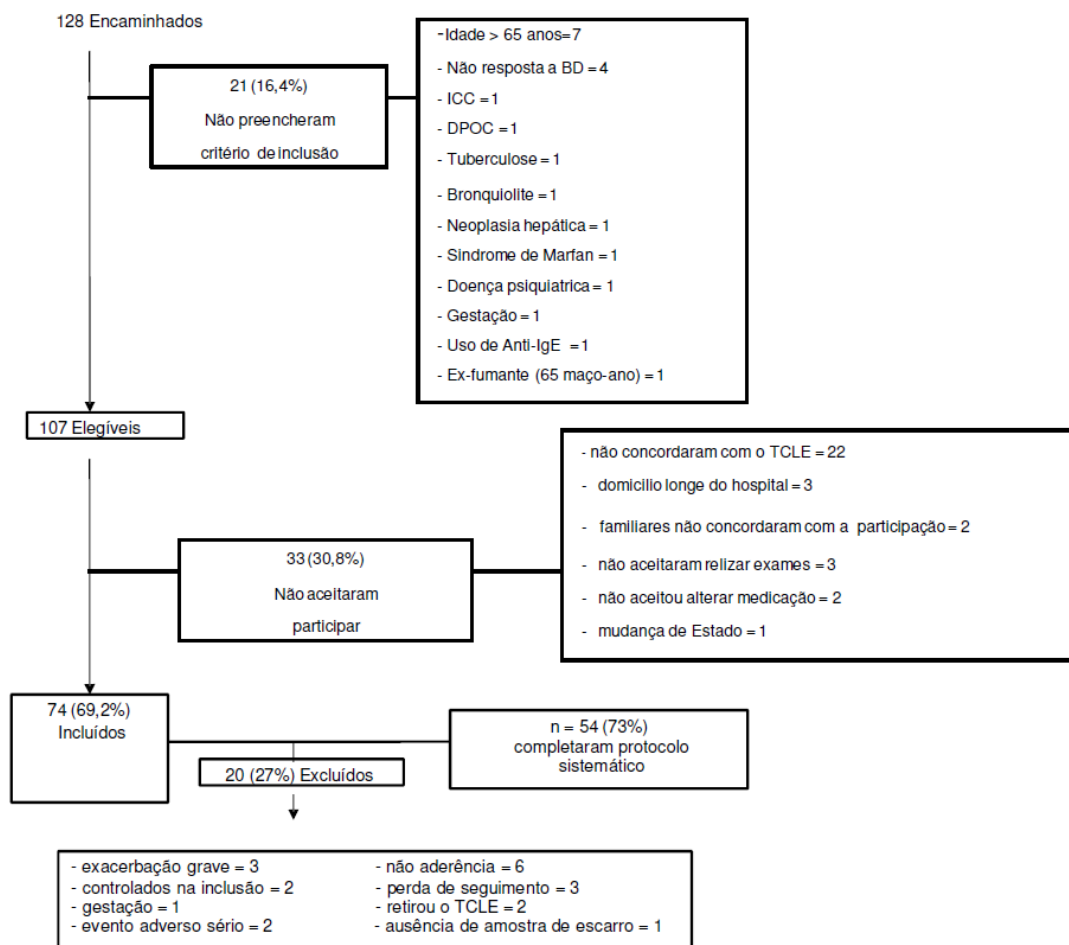
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da amostra

Partes dos resultados da coorte BRASASP já foram apresentados previamente por Carvalho-Pinto R<sup>26</sup> e Stelmach R<sup>27</sup>, conforme descrito, todos os pacientes incluídos no estudo estavam em seguimento regular no ambulatório de referência em asma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Cento e vinte e oito pacientes foram avaliados a partir do encaminhamento dos médicos assistentes do ambulatório com diagnóstico de asma grave não controlada, correspondendo a 5,1% dos pacientes matriculados no ambulatório de asma. Todos os pacientes estavam em uso de CI associado ao LABA há, pelo menos, 4 (3,34 – 4,17) anos.

De um total de 107 pacientes elegíveis, 74 (69,2%) foram incluídos no protocolo. Vinte pacientes (27%) foram excluídos durante o seguimento, sendo que 54 (73% dos pacientes incluídos) completaram o protocolo sistemático – Figura 06.





**Figura 6 - Diagrama de fluxo de pacientes no estudo**

## 4.2 Controle da asma

Dos 54 pacientes que completaram o estudo, três foram excluídos por falta de dados relacionados ao controle da asma. Desta forma, referente aos 51 pacientes incluídos para esta análise, 36 (74,5%) não atingiram os critérios de controle e foram classificados como grupo não controlado (GNC) e 13 (25,5%) como grupo controlado (GC).

A Tabela 1 compara as características basais dos pacientes de acordo com seu controle. Pacientes do GNC eram mais jovens, apresentaram menor duração da doença e maior prevalência de atopia. Além disso, uma maior porcentagem de pacientes do sexo feminino no GNC foi observada, porém

sem atingir diferença estatisticamente significativa. Ambos os grupos eram compostos, principalmente, por pacientes com sobrepeso e obesos. Não houve diferença estatística em relação ao uso de corticosteroides orais e inalados, assim como em relação à história prévia de exposição ao tabaco.

**Tabela 1** - Características basais dos pacientes com asma grave do grupo controlado (GC) e do grupo não controlado (GNC), assim como, dos pacientes não incluídos

n (%)	GNC	GC	Não incluídos (23 pacientes)
	38 (74,5)	13 (25,5)	
Idade (anos) <sup>†</sup>	42 ± 10	51 ± 10*	44 ± 10
Sexo feminino, n (%)	28 (73)	6 (46)	21 (91)
Educação (anos)	7,6 ± 3,5	7,7 ± 3,9	8,3 ± 3,1
Idade de início da asma (anos) <sup>§</sup>	9,5 (1 – 31)	1,0 (1 – 18)	9,0 (1 – 22)
Duração da asma (anos) <sup>†</sup>	28 ± 16	41 ± 15*	30 ± 13
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	30 ± 6	28 ± 6	30 ± 6
Atopia, n (%)	28 (73)	5 (38)*	9 (39)
Não/Ex-tabagista, n (%)	23 (60) / 15 (40)	11 (85) / 2 (15)	18 (78) / 5 (22)
CI (mcg/dia) <sup>§</sup>	1600 (1200 – 1600)	1600 (1000 – 1600)	1600 (1200 – 1600)
Uso de corticoide oral, n (%)	7 (18)	4 (30)	7 (30)
Dose de prednisona, mg/dia <sup>§</sup>	20 (15 – 20)	15 (10 – 20)	20 (16 – 20)

IMC: índice de massa corporal; IC: corticosteroide inalado; NC: grupo não controlado; C: grupo controlado

\* p < 0,05 entre grupos GC e GNC; † média ± DP; § mediana (IIQ)

Pacientes do GNC tiveram maior utilização de recursos relacionados aos cuidados de saúde ao longo da vida. Dentre os pacientes do GNC, 71% tinham mais de cinco hospitalizações em comparação com 38% em pacientes do GC (p = 0,05). Em relação à hospitalização no último ano, não houve diferença entre os grupos (GNC 37% *versus* GC 23%). Quase 40% dos pacientes de ambos os grupos foram submetidos à intubação orotraqueal. Em relação às comorbidades, não houve diferença entre as doenças autorrelatadas no início do estudo.

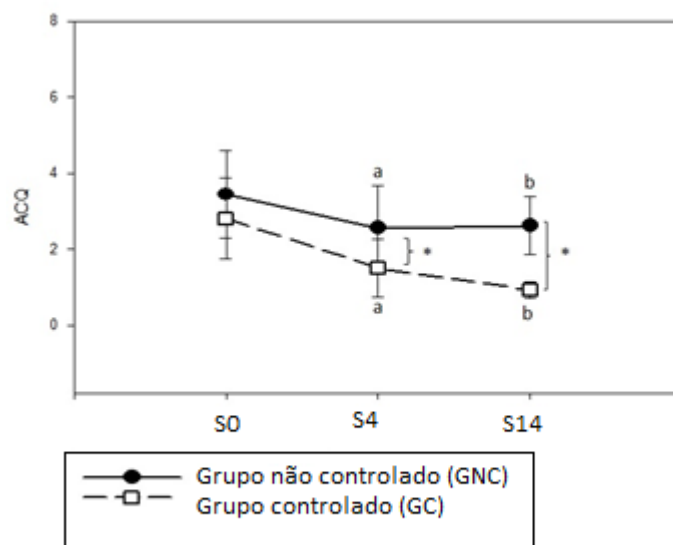
Em relação ao ACQ, tanto o GC como o GNC tiveram uma redução significativa em sua pontuação após o tratamento com corticosteroides orais (S4). Após 12 semanas de seguimento, o GC continuou a melhorar, enquanto o GNC não (Figura 07). A pontuação do ACQ foi significativamente inferior no

GC ao término das 12 semanas de tratamento (S14) em comparação ao GNC (Tabela 02). No entanto, ambos os grupos tiveram uma redução de 0,5 ponto na pontuação do ACQ indicando melhora clínica significativa. Na S4, foi observado um aumento no número de doentes que atingiram o ponto de corte de controle por meio do ACQ em ambos os grupos. No entanto, o GC apresentava 53,8% de pacientes com ACQ <1,57 comparado a apenas 21,1% no GNC ( $p = 0,03$ ).

**Tabela 2** - Comparação dos valores dos escores ACQ e ACT, uso de medicação de resgate, dias livres de sintomas e parâmetros de função pulmonar.

Grupo (n)	GNC (38)		
	S0	S4	S14
ACQ <sup>†</sup>	3,43 ± 1,14	2,54 ± 1,11 <sup>a</sup>	2,62 ± 0,75 <sup>b</sup>
ACT <sup>§</sup>	10 (7 – 14)	13 (10 – 14)	13 (12 – 15)
Medicação de resgate (dose/dia) <sup>§</sup>	3,1 (1,1 – 5,3)	2,5 (1,3 – 4,2) <sup>a</sup>	2,2 (1,0 – 3,4) <sup>b</sup>
Dias livres de sintomas (%) <sup>§</sup>	0 (0 – 21)	7 (0 – 33)	0 (0 – 33)
CVF (%) <sup>†</sup>	66,8 ± 17,9	76,5 ± 21,3 <sup>a</sup>	69,5 ± 20,4
VEF1 (%) <sup>†</sup>	49,8 ± 17,3	65,4 ± 22,4 <sup>a</sup>	55,2 ± 19,3 <sup>b</sup>
VEF1/CVF <sup>†</sup>	65 ± 13	65 ± 22	68 ± 13
Grupo (n)	GC (13)		
	S0	S4	S14
ACQ <sup>†</sup>	2,8 ± 1,06	1,50 ± 0,76 <sup>*a</sup>	0,92 ± 0,22 <sup>*b</sup>
ACT <sup>§</sup>	13 (8 – 16)	17 (13 – 20) <sup>*a</sup>	21 (19 – 23) <sup>*b</sup>
Medicação de resgate (dose/dia) <sup>§</sup>	2,7 (1,0 – 6,3)	1,0 (0,2 – 3,0) <sup>a</sup>	0,4 (0 – 2,3) <sup>*b</sup>
Dias livres de sintomas (%) <sup>§</sup>	0 (0 – 20)	42 (20 – 84) <sup>*a</sup>	92 (22 – 100) <sup>*b</sup>
CVF (%) <sup>†</sup>	68,2 ± 23,3	82,3 ± 15,9 <sup>a</sup>	83,3 ± 18,5 <sup>*b</sup>
VEF1 (%) <sup>†</sup>	54,8 ± 19,6	70,7 ± 18,6 <sup>a</sup>	70,0 ± 21,8 <sup>*b</sup>
VEF1/CVF <sup>†</sup>	60 ± 12	70 ± 18 <sup>a</sup>	70 ± 11 <sup>b</sup>

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF: capacidade vital forçada, GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado,  
<sup>\*</sup>  $p < 0,05$  (GC vs GNC); <sup>a</sup>  $p < 0,05$  (S0 vs S4); <sup>b</sup>  $p < 0,05$  (S0 vs S14); <sup>†</sup> média ± DP; <sup>§</sup> mediana (IIQ)



**Figura 7** - Comportamento dos valores de ACQ durante o protocolo de tratamento padronizado entre pacientes com asma grave do GC e GNC

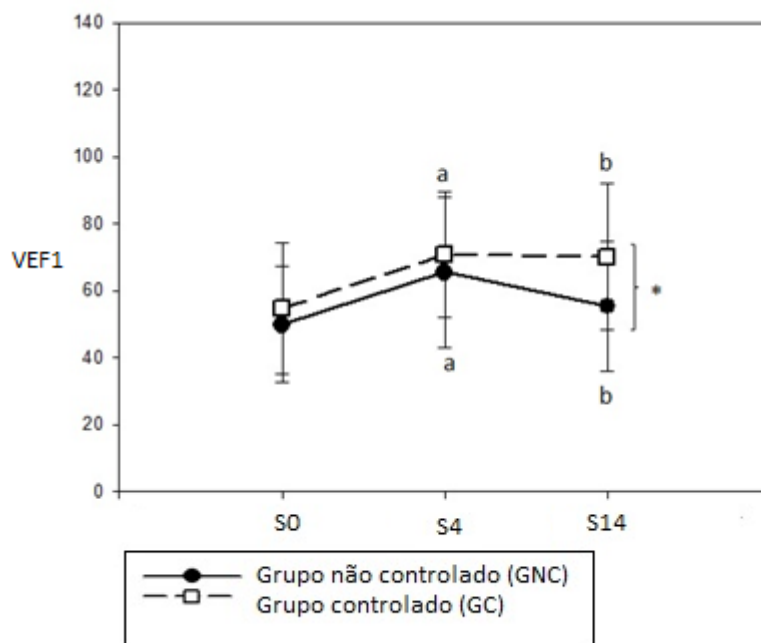
\* $p < 0.05$  (GNC vs GC); <sup>a</sup>  $p < 0.05$  (S0 vs S4); <sup>b</sup>  $p < 0.05$  (S0 vs S14)

Valores de ACT foram significativamente maiores no GC em relação ao GNC após o curso de CO (S4) e ao final do protocolo (S14) (Tabela 2). A porcentagem de pacientes com pontuação do ACT  $\geq 20$  foi de 30,8% e 69,2% no GC na S4 e S14 em comparação com 13,2% no GNC em ambos momentos ( $p < 0,05$ ).

Observou-se uma redução significativa no uso de medicação de resgate e um aumento expressivo de dias livres de sintomas no GC, que se manteve até o final do estudo. Pacientes do GNC não apresentaram mudança significativa nessas variáveis. Comparando os dois grupos durante o protocolo, os pacientes do GC precisaram de menos medicação de resgate e tiveram mais dias livres de sintomas (Tabela 2).

A avaliação da função pulmonar durante o acompanhamento dos pacientes revelou uma melhoria significativa do VEF1 e CVF em ambos os grupos após corticosteroides orais. Notavelmente, VEF1 e CVF foram estatisticamente maiores no GC em comparação ao GNC ao final do estudo (Tabela 2). No GC, os valores de VEF1 permaneceram estáveis entre S4 e

S14, enquanto os pacientes do GNC apresentaram tendência de perda da função pulmonar neste período (Figura 8).



**Figura 8** - Comportamento da função pulmonar (VEF1) durante o protocolo de tratamento padronizado entre pacientes com asma grave do GC e GNC  
\* $p < 0.05$  (GNC vs GC); <sup>a</sup> $p < 0.05$  (S0 vs S4); <sup>b</sup> $p < 0.05$  (S0 vs S14)

Na tentativa de identificação de fatores preditivos de controle da asma ao tratamento padronizado proposto no estudo, foi realizada análise de regressão logística considerando como variável dependente o controle da asma pelo ponto de corte do ACQ ( $ACQ < 1,57$  – controlado ou  $ACQ \geq 1,57$  – não controlado). As variáveis independentes para a análise incluíram idade, atopia, ACQ basal, VEF1 basal e tempo de duração da asma em anos. Considerando todas as variáveis de interesse, não se identificou nenhuma variável estatisticamente significativa para o modelo ( $p > 0,05$ ) – Tabela 3.

**Tabela 3** - Resultados da análise de regressão logística considerando-se todas as variáveis independentes em relação ao controle da asma.

	Nível descritivo (valor de p)	Razão de chance	Limite Inferior	Limite Superior
Idade (anos)	0,635	1,02	0,93	1,12
Atopia (negativo)	0,131	4,07	0,66	25,23
ACQ basal	0,073	0,46	0,20	1,08
VEF1 basal	0,753	1,01	0,97	1,04
Duração da asma (anos)	0,052	1,06	1,00	1,13

A seguir, foi realizada uma abordagem utilizando-se o método de seleção de variáveis, incluindo, no modelo final, as variáveis que analisadas conjuntamente apresentaram valor de  $p < 0,10$  (Tabela 4). Foi observado que a cada um ano a mais no tempo de duração da asma aumentou-se em 7% a chance de se atingir o controle da doença com o protocolo de atendimento padronizado.

**Tabela 4** - Resultados da análise de regressão logística em relação ao controle da asma considerando-se apenas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,10$  quando analisadas conjuntamente.

	Nível descritivo (valor de p)	Razão de chance	Limite Inferior	Limite Superior
Atopia (negativo)	0,072	4,82	0,87	26,83
ACQ basal	0,066	0,46	0,20	1,05
Duração da asma (anos)	0,023	1,07	1,01	1,13

Considerando-se como variável dependente a mudança de ACQ durante o protocolo, uma análise de regressão múltipla foi realizada utilizando-se as mesmas variáveis independentes descritas acima para avaliação de preditores de controle da asma. Os dados da regressão do modelo ajustado da regressão linear são apresentados na Tabela 05. Apenas ACQ basal apresentou influência na melhora do controle da asma medido por meio da variação do ACQ ao longo do tratamento padronizado ( $p < 0,05$ ). Desta forma, identificou-se que a cada um 1 ponto a mais no valor inicial de ACQ, fixando as demais variáveis do modelo (indivíduos com as demais características

idênticas), diminuiu-se em 0,56 a diferença entre ACQ final e inicial, ou seja, quanto maior o valor inicial de ACQ menor a melhora entre os momentos.

**Tabela 5** - Resultados da análise de regressão linear em relação ao controle da asma considerando-se como variável dependente a mudança de ACQ durante o protocolo.

	$\beta$	Valor de p
Idade (anos)	-0,01	0,514
Atopia (negativo)	-0,15	0,601
ACQ basal	-0,56	<0,001
VEF1 basal	0,00	0,890
Duração da asma (anos)	-0,01	0,316

p - valor do modelo < 0,001; R<sup>2</sup> = 0,424

### 4.3 Avaliação qualitativa da tomografia computadorizada do tórax

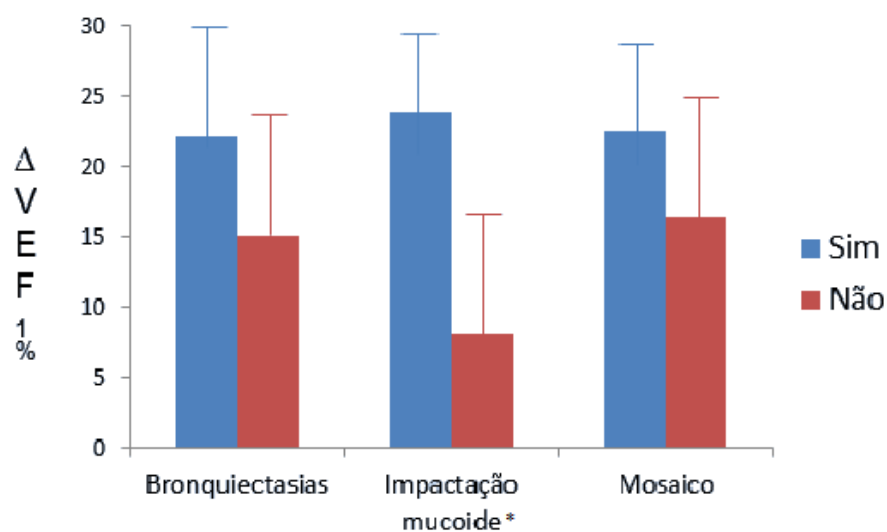
Ao final do protocolo, 41 pacientes realizaram tomografia computadorizada do tórax.

Observou-se uma alta prevalência de alterações brônquicas nos exames realizados. Por outro lado, nenhuma alteração pleural ou parenquimatosa foi encontrada. O achado mais comumente encontrado foi de aprisionamento aéreo nos cortes em expiração (97,5%), seguidos de impactação mucoide (65,8%) e bronquiectasias (50,0%) – Tabela 06.

**Tabela 6** - Prevalência dos achados tomográficos avaliados de forma qualitativa em pacientes com asma grave.

Achado tomográfico	Prevalência
Bronquiectasias	50,0%
Impactação mucoide	65,8%
Padrão em mosaico (inspiração)	37,5%
Aprisionamento aéreo (expiração)	97,5%
Ar no esôfago	
Distal	45,8%
Difuso	39,6%
Hérnia diafragmática	35,4%

Em relação ao ganho de função pulmonar medido por meio do VEF1 após curso de 14 dias de corticosteroide oral, a presença de bronquiectasia, de padrão em mosaico na inspiração e impactação mucoide, apresentaram uma associação positiva com o ganho funcional (VEF1 entre S4 e S0), porém apenas o último de forma estatisticamente significativa – Figura 9. A presença de impactação mucoide relacionou-se a um ganho médio de  $23 \pm 18\%$  de VEF1 ao passo que sua ausência a apenas  $8 \pm 12\%$  -  $p = 0,017$ . Considerando-se um ganho de 20% de VEF1 como um aumento clinicamente significativo de função pulmonar, a presença de impactação mucoide apresentou excelente sensibilidade (92,3%) e valor preditivo negativo (92,8%), porém com baixa especificidade (46,4%) e valor preditivo positivo (44,4%).

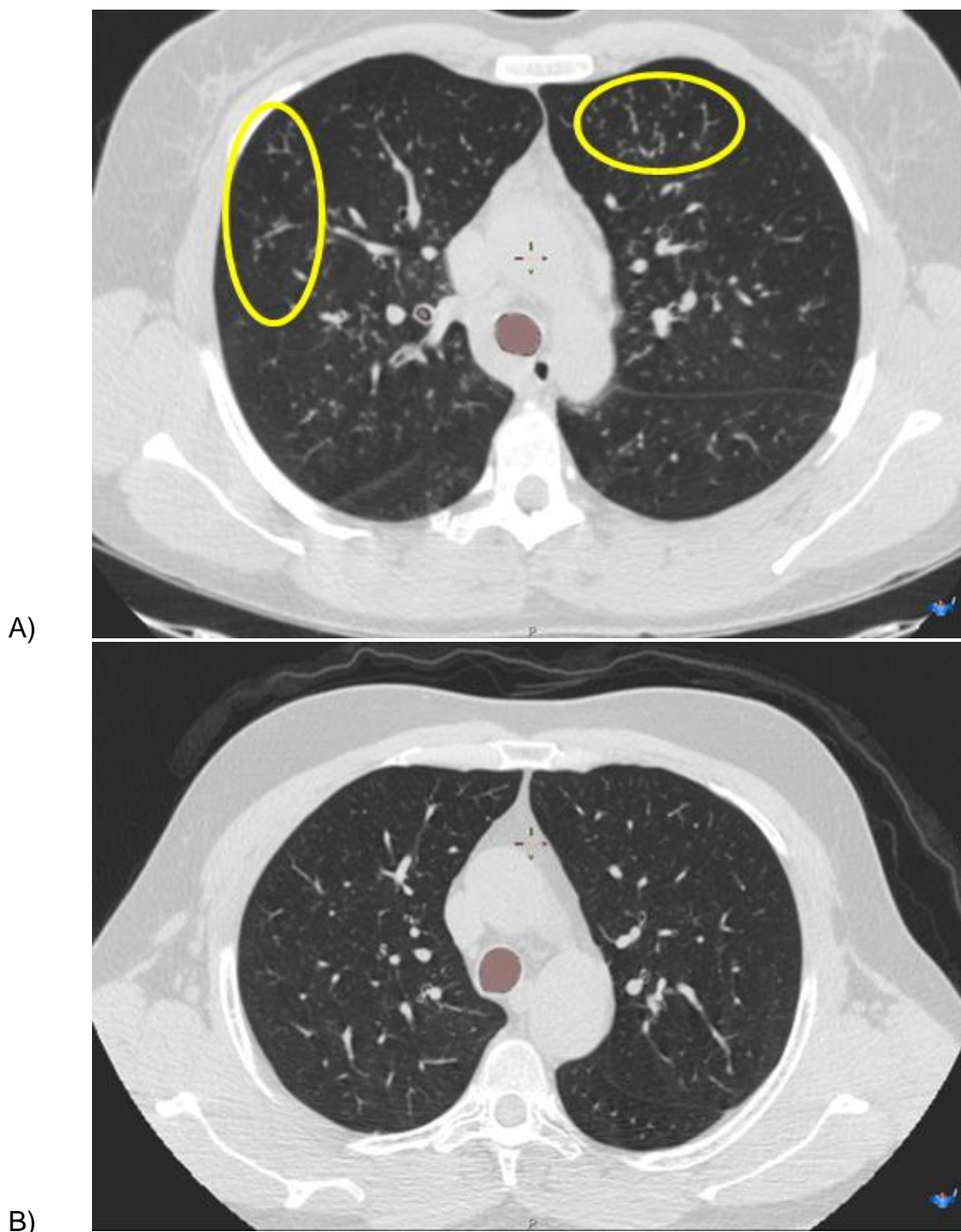


\*  $p < 0,05$

**Figura 9** - Variação de VEF1 após curso de corticoide oral de acordo com os achados qualitativos na tomografia computadorizada de tórax

Na Figura 10, estão apresentados dois exemplos de pacientes em relação ao achado de impactação mucoide. A presença deste achado também se correlacionou à pior função pulmonar no início do estudo. Pacientes com impactação mucoide apresentaram VEF1 médio basal de  $48 \pm 16\%$  do previsto contra  $60 \pm 18\%$  naqueles que não apresentaram.

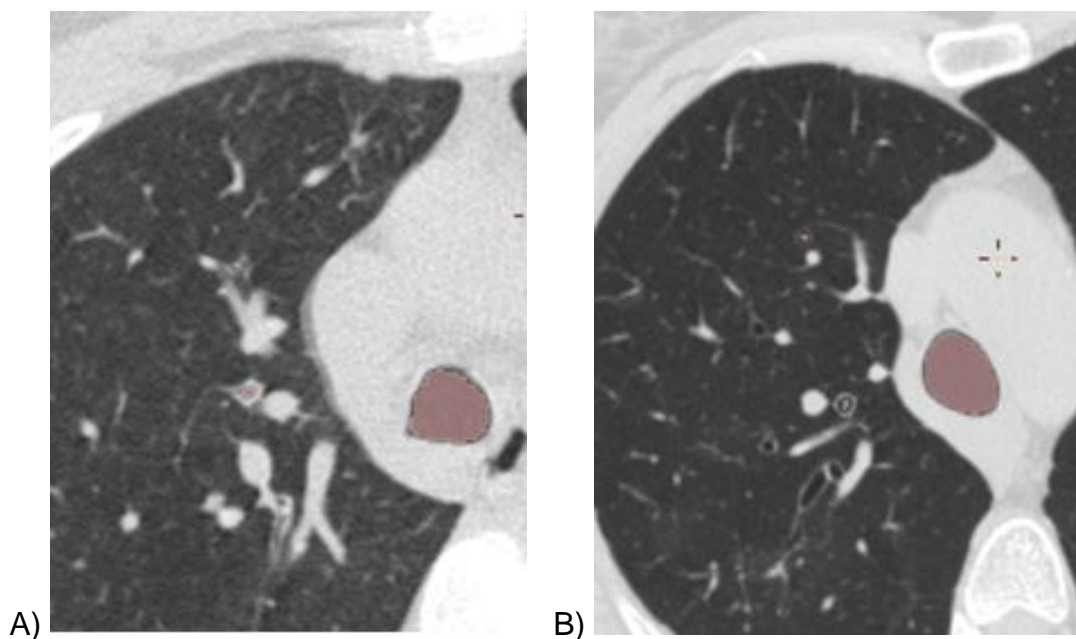




**Figura 10** - Tomografia computadorizada de tórax para avaliação de impação mucoide. A) Paciente com asma grave com presença de impação mucoide exuberante (círculos amarelos). B) Paciente com asma grave sem presença de impação mucoide.

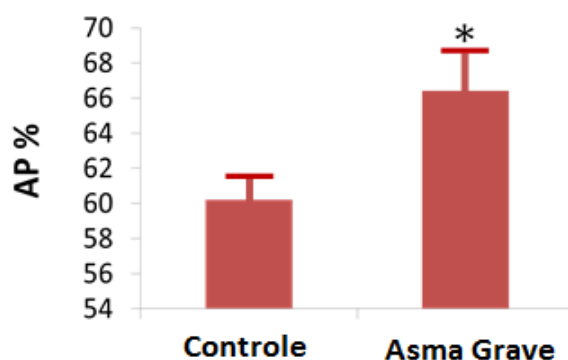
#### 4.4 Avaliação quantitativa da tomografia computadorizada do tórax

Na Figura 11, duas imagens de pacientes com graus diferentes de espessamento brônquico podem ser visualizadas, entretanto, somente a avaliação quantitativa permite comparações detalhadas.



**Figura 11** - Tomografia computadorizada de tórax para avaliação de espessamento brônquico. A) Paciente com espessamento brônquico evidente (AP% do RB1 = 69,7% e Pi10 = 4,09 mm) e B) Paciente sem espessamento brônquico evidente (AP% do RB1 = 62,3% e Pi10 = 3,64 mm).

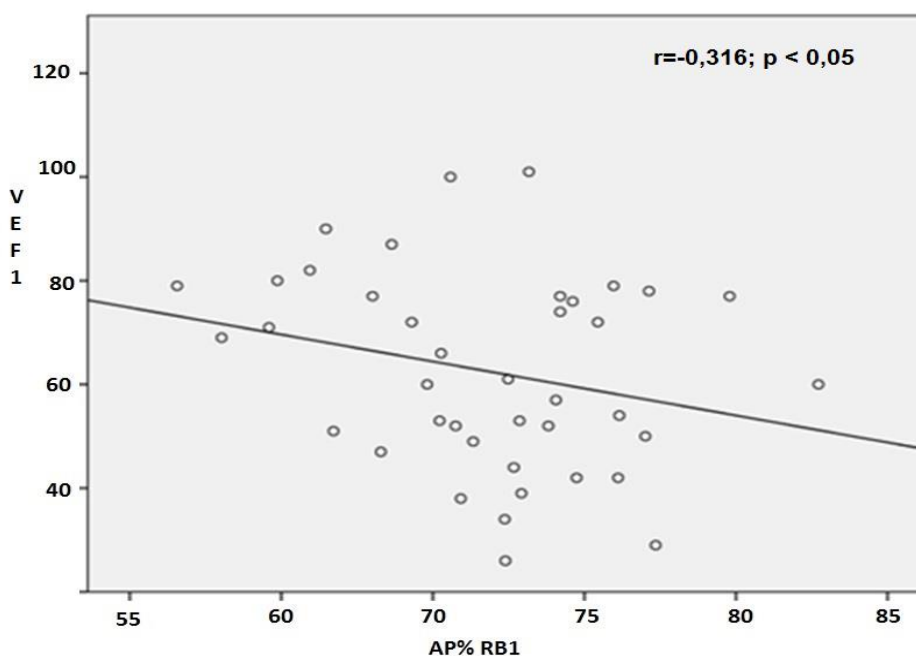
Os pacientes com asma grave apresentaram média do AP% do RB1 de  $65,1 \pm 5,0\%$  e Pi10 de  $3,89 \pm 0,27\text{mm}$ . Em comparação com o grupo-controle, observou-se um grau de espessamento brônquico estatisticamente maior no grupo de pacientes com asma grave (Figura 12).



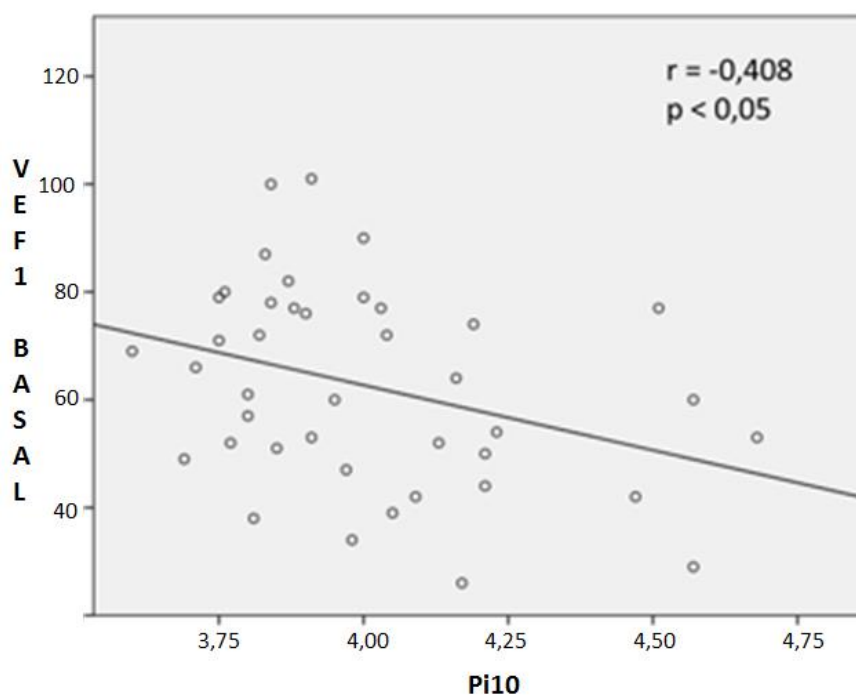
\*  $p < 0.05$

**Figura 12** - Grau de espessamento brônquico entre pacientes com asma grave e grupo-controle

Dentre os pacientes com asma grave, observou-se uma correlação inversa entre o grau de espessamento brônquico, medido tanto pelo AP% do RB1 como pelo Pi10, e a função pulmonar ao início do estudo (Figura 13 e Figura 14). Ou seja, quanto maior o espessamento brônquico, menor a função pulmonar avaliada pelo VEF1.



**Figura 13** - Correlação entre espessamento brônquico (AP% do RB1) e função pulmonar (VEF1) em pacientes com asma grave



**Figura 14** - Correlação entre espessamento brônquico (Pi10) e função pulmonar (VEF1) em pacientes com asma grave

O Pi10 se mostrou uma variável de melhor correlação entre função pulmonar e espessamento brônquico neste grupo de pacientes com asma grave. Pacientes com valores de Pi10 maiores que 4mm apresentaram valores basais de VEF1 % do predito consideravelmente inferiores, apesar de não ter sido atingido um valor estatisticamente significativo ( $42,3 \pm 6,1$  versus  $58,2 \pm 7,4\%$  -  $p = 0,08$ ).

#### 4.5 Avaliação do fenótipo de obstrução persistente por meio da análise quantitativa da tomografia computadorizada do tórax

Para avaliação de obstrução persistente, foram analisados 62 pacientes que apresentavam dados funcionais na visita S4. Após divisão em subgrupos, 14 (22,6%) dos pacientes foram classificados como ausência de obstrução persistente (AOP) e 48 (77,4%) como obstrução persistente. Aqueles com OP foram, então, estratificados como obstrução persistente moderada (OPM) perfazendo 36 (58%) pacientes e obstrução persistente grave (OPG) com 12 (19,4%). A caracterização desses grupos está apresentada na Tabela 7.

**Tabela 7** - Características clínicas e demográficas dos pacientes com asma grave conforme classificação pela presença ou não de obstrução persistente ao fluxo aéreo

	AOP	OP		
	(n =14)	Todos (n=48)	OPM (n = 36)	OPG (n =12)
Sexo F/M n (%)	12/2 (86/14)	34/14 (70/30)	27/9 (75/25)	7/5(58/42)
Idade – anos #	42,0 ± 2,9	45,5 ± 1,5	44,7 ± 1,9	48,5 ± 3,6
Idade de início #	13,2 ± 3,5	13,2 ± 2,0	13,8 ± 2,4	8,7 ± 3,8
Duração da asma#	29,1 ± 4,0	32,6 ± 2,3	31,2 ± 2,8	40,2 ± 3,7 §
IMC kg/m <sup>2</sup> ¶	26,9 ± 5,5	30,7 ± 6,1	30,3 ± 6,6	31,9 ± 5,1 ***
Atopia n (%)	9 (64.3)	28 (58.3)	22 (61.1)	6 (50)
VEF1 basal (L)	1,96 ± 0,51	1,55 ± 0,59	1,69 ± 0,55	1,14 ± 0,49 ***†
VEF1 basal (%)	65,2 ± 18,4	48,6 ± 14,8*	51,8 ± 13,9**	34,9 ± 12,2 ***†
Tabagismo prévio n (%)	1 (7,1)	14 (29,1)	9 (25,0)	5 (41,7)
Maços-ano; média (mín-máx)	4,5 (4,5 – 4,5)	2.84 (0,1 – 10)	3,7 (1 – 10)	1,4 (0,1 – 2,8)
Hospitalização ano prévio; n (%)	4 (28,6)	18 (37,5)	12 (33,3)	6 (50)
CI dose mcg ¶	1429 ± 302	1396 ± 319	1333 ± 313	1533 ± 334
CO n(%) / dose mg ¶	4 (21,1) / 20 ± 0	15 (31,2) / 22 ± 13	9 (47,4) / 28 ± 16	6 (31,6) / 15 ± 4,5

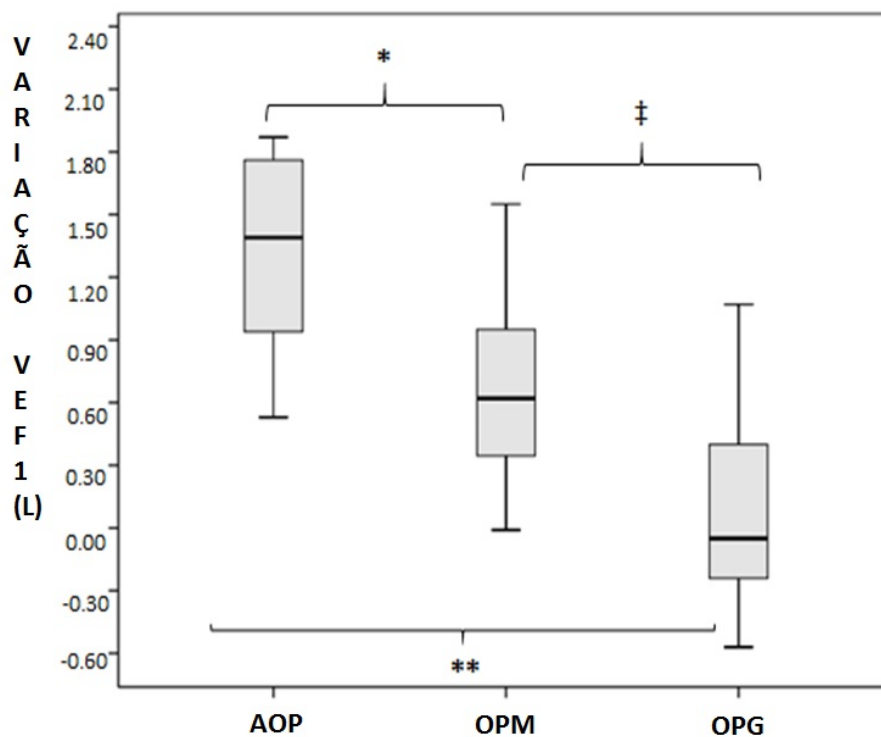
OP: obstrução persistente; AOP: ausência de obstrução persistente; OPM: obstrução persistente moderada; OPG: obstrução persistente grave; IMC: índice de massa corporal; CI: corticosteroide inalado CO: corticosteroide oral

p < 0,05 \* AOP vs. OP; \*\* AOP vs. OPM \*\*\* AOP vs. OPG; † OPM vs. OPG; § p = 0.05 AOP vs. OPG; # média ± erro padrão; ¶ média (desvio padrão)

De acordo com o ACQ, todos os pacientes estavam não controlados ao início do estudo (S0). Os valores de ACQ melhoraram significativamente após CO (S4), tanto no grupo AOP (2,89 ± 1,04 vs. 1,75 ± 0,94, p<0.05) como no OP (3,38 ± 1,06 vs. 2,60 ± 1,12, p<0.05). A variação clínica minimamente significativa do ACQ (0,5 pontos) ocorreu de forma consistente em ambos os grupos. Entretanto, apenas o subgrupo AOP aproximou-se do ponto de corte de controle da asma medido pelo ACQ (1,57) após curso de CO (1.75 ± 0.94).

Em relação aos AOP, a avaliação funcional ao início do estudo revelou que a maior parte dos parâmetros espirométricos eram significativamente piores nos pacientes com OPM e OPG. Melhora na função pulmonar, medido por meio do VEF1, foi observado tanto nos pacientes AOP como OPM, porém ausente nos pacientes com OPG – Tabela 8. A variação do VEF1 basal e na

visita S4 foi significativamente maior no grupo AOP em comparação aos grupos OPM e OPG. Uma diferença estatisticamente significativa também foi observada entre os grupos OPM e OPG – Figura 15.



**Figura 15** - Variação do VEF1 (litros) entre visita basal (S0) e após corticoide oral (S4) entre os grupos AOP, OPM e OPG

AOP = ausência de obstrução persistente; OPM = obstrução persistente moderada; OPG = obstrução persistente grave

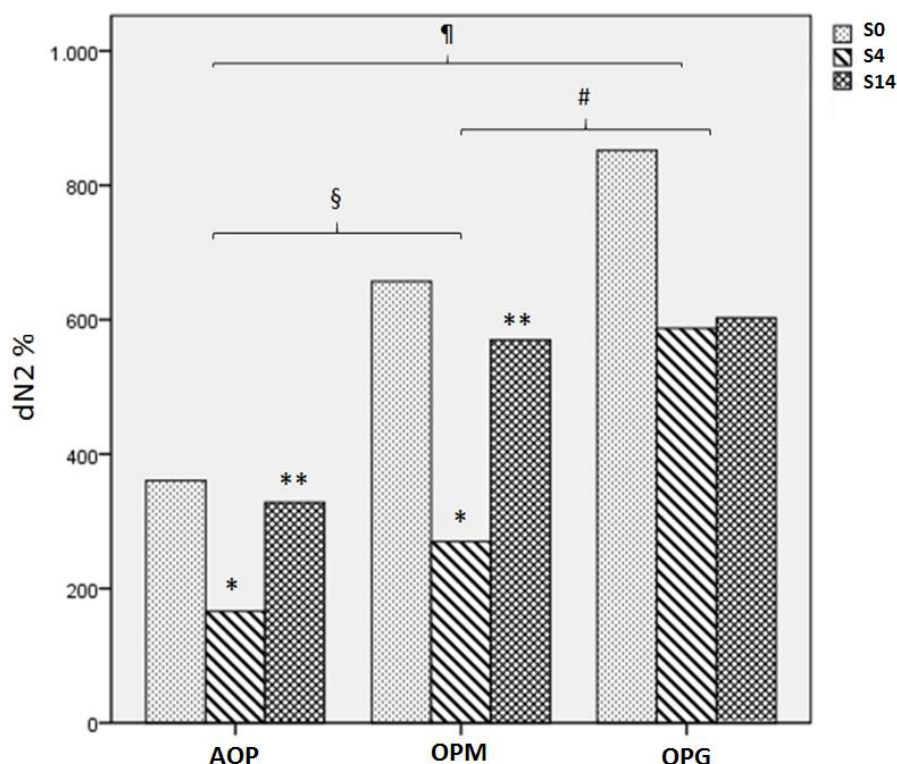
$p < 0,05$ ; \* AOP vs. OPM; \*\* AOP vs. OPG; ‡ OPM vs. OPG

**Tabela 8** - Valores de função pulmonar dos grupos AOP, OPM e OPG ao longo do estudo

	AOP (n=14)		
	S0	S4	S14
CVF (%)	79,21 ± 17,10	95,64 ± 10,62 *	91,36 ± 11,55
VEF1 (L)	1,96 ± 0,51	2,34 ± 0,45*	2,14 ± 0,50**
FEF25-75 (%)	39,50 ± 12,08	68,64 ± 27,79 *	49,54 ± 17,93
Variação BD (%)&	12 (5,3–23,6)	5,0 (2,2–9,9)	10 (3,3–38,9)
Raw (%)	208 ± 82	105 ± 38 *	167 ± 76 **
VR / CPT (%)	136 ± 27	116 ± 23 *	138 ± 17 **
	OPM (n=36)		
	S0	S4	S14
CVF (%)	66,00 ± 16,14 §	75,14 ± 13,50 * §	70,84 ± 17,05 §
VEF1 (L)	1,40 ± 0,50	1,70 ± 0,50*§	1,61 ± 0,64#§
FEF25-75 (%)	27,51 ± 13,46 §	38,03 ± 12,80 * §	28,21 ± 13,81 ** §
Variação BD (%)&	11,0 (10,9–23,1)	6,0 (6,1-15,0)	7,5 (5,5-16,1)
Raw (%)	326 ± 124 §	246 ± 119 * §	308 ± 107 §
VR / CPT (%)	164 ± 26 §	146 ± 25 * §	157 ± 29
	OPG (n=12)		
	S0	S4	S14
CVF (%)	51,58 ± 16,40 ¶ #	55,17 ± 19,08 ¶ #	54,25 ± 13,12 ¶ #
VEF1 (L)	0,96 ± 0,39¶ #	1,08 ± 0,52¶	1,07 ± 0,48¶#
FEF25-75 (%)	15,25 ± 8,79 ¶ #	16,25 ± 8,90 ¶ #	17,83 ± 10,06 ¶
Variação BD (%)&	13,0 (1,9-23,1)	1,0 (-3,4-12,7)	5,0 (-14,0-12,5) ‡
Raw (%)	343 ± 107 ¶	330 ± 156 ¶	375 ± 164 ¶
VR / CPT (%)	186 ± 28 ¶	192 ± 29 ¶ #	180 ± 31 ¶ #

CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF25-75 = fluxo expiratório forçado 25-75% da CVF; BD = broncodilatador; Raw = resistência da via aérea; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; p < 0,05; \* S0 vs. S4; \*\* S4 vs. S14; ‡ S0 vs. S14; § AOP vs. OPM; ¶ AOP vs. OPG # OPM vs. OPG.; &mediana (IC 95%)

Ao início do estudo, o grupo OPG apresentou maiores valores do dN2% tanto em relação ao grupo AOP como OPM. Os valores de dN2% melhoraram após CO (S4) somente nos grupos AOP e OPM, porém com retorno a valores próximos ao basal no final do estudo (S14). O grupo com OPG manteve valores significativamente maiores de dN2% mesmo após CO – Figura 16.



**Figura 16** - Inclinação da fase III da curva de nitrogênio exalado (dN2%)  
 AOP: ausência de obstrução persistente; OPM obstrução persistente moderada OPG: obstrução persistente grave  
 $p < 0,05$ ; \* S0 vs. S4; \*\* S4 vs. S14; § AOP vs. OPM; ¶ AOP vs. OPG; # OPM vs. OPG

A avaliação do espessamento brônquico, medido pela TCAR, diferiu entre os grupos após tratamento com CO. Pacientes com OP apresentaram maiores valores de AP% do RB1 em relação aos AOP. Comparação entre os grupos de acordo com o grau de gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, não revelou diferença entre os pacientes com OPM e OPG. Por outro lado, pacientes com OPG apresentaram valores mais elevados de AP% do RB1, assim como do Pi10 em comparação aos AOP. Não houve diferença em relação aos valores de EP e AP – Tabela 09. A avaliação de densidade na tomografia inspiratória revelou que todos os pacientes apresentavam menos de 5% de enfisema.

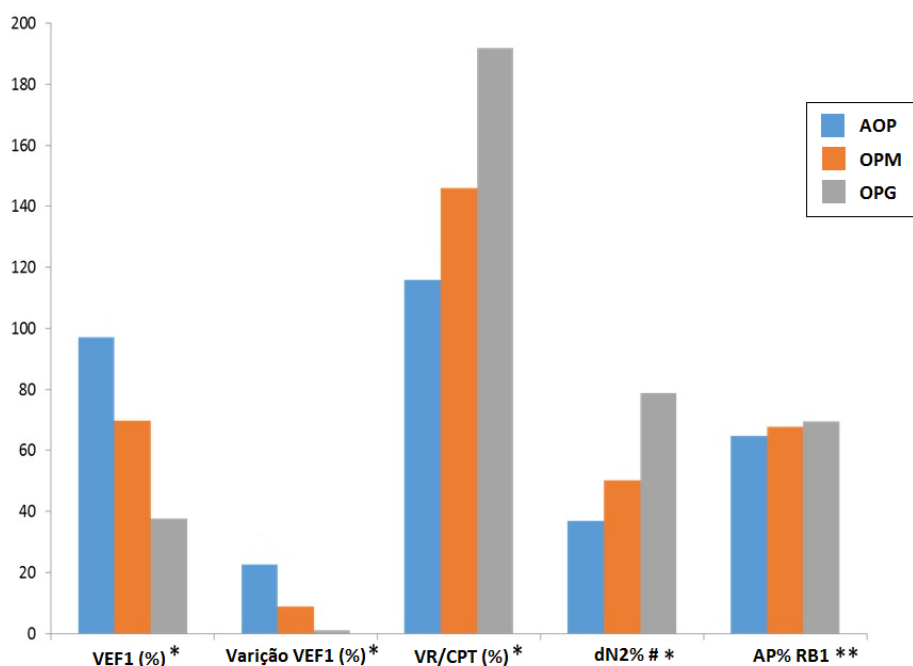


**Tabela 9** - Medidas quantitativas da tomografia de tórax de acordo com a função pulmonar após tratamento com corticosteroide oral

	AOP	OP		
	(n =14)	Todos (n=48)	OPM (n = 36)	OPG (n =12)
EP RB1 (mm)	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.1
AP RB1 (mm <sup>2</sup> )	36.0 ± 14.4	32.2 ± 9.7	31.7 ± 10.0	36.1 ± 6.6
AP% do RB1	64.7 ± 3.7	68.2 ± 4.4*	67.7 ± 4.9	69.4 ± 2.7§
Pi10 (mm)	3.9 ± 0.1	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.2§

OP = obstrução persistente; AOP = ausência de obstrução persistente; OPM = obstrução persistente moderada OPG = obstrução persistente grave  
 p < 0,05 \*AOP vs. OP; §AOP vs. OPG

As medidas funcionais realizadas na visita S4 (após curso de CO) determinaram a caracterização da coorte de asma grave entre portadores ou ausentes de OP. A Figura 17 resume os marcadores de obstrução ao fluxo aéreo, envolvimento das pequenas vias aéreas e alterações brônquicas estruturais de acordo com a gravidade da obstrução persistente. Maiores valores de VEF1 e da variação de ganho de VEF1, assim como medidas inferiores de VR/CPT, dN2 e AP% do RB1 foram todas variáveis que diferenciaram os grupos AOP e OPG.



**Figura 17** - Marcadores de obstrução ao fluxo aéreo, envolvimento das pequenas vias aéreas e alterações brônquicas estruturais de acordo com a gravidade da obstrução persistente.

AOP = ausência de obstrução persistente; OPM = obstrução persistente moderada; OPG = obstrução persistente grave; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR/CPT = volume residual/capacidade pulmonar total; dN2% = inclinação da fase III da curva de nitrogênio exalado; AP% do RB1 = brônquio segmentar apical do lobo superior direito  
# Dado expresso como "x"/100; \* p < 0,05 entre AOP x OPM x OPG; \*\* p < 0,05 entre AOP x OPG

## **5 Discussão**

---

## 5 DISCUSSÃO

Nesta coorte de AG, apesar do tratamento regular e de vida real em clínica especializada, um quarto dos pacientes obteve o controle clínico de sua doença com acompanhamento sistemático. Estes resultados suportam uma controversa discussão sobre a possibilidade concreta de se é possível alcançar o controle da asma na maioria dos pacientes com doença grave e/ou se estamos utilizando as ferramentas certas para avaliá-los.

Os pacientes incluídos no estudo tinham asma não controlada, apesar de cuidados regulares em centro de referência em um hospital universitário. O estudo foi projetado com a expectativa de que, seguindo um protocolo sistemático e atendimento personalizado, o controle da doença seria alcançado.

Todos os pacientes estavam não controlados ao início do estudo apesar do uso regular de CI associados ao LABA. Durante o estudo de 12 semanas, foi aplicado um protocolo de manutenção e resgate com formoterol e budesonida provando ser eficaz em pacientes com asma moderada a grave, especialmente em relação aos escores de sintomas e número de exacerbações<sup>62</sup>. Nas duas primeiras semanas, administraram-se corticosteroides orais para otimizar a resposta ao tratamento<sup>5,63,64</sup>.

Esta estratégia foi claramente eficaz em um subconjunto de pacientes. O ACQ incorpora sete itens (cinco perguntas sobre sintomas, uma pergunta sobre uso de medicação de resgate e 1 referente à medição de VEF1 pré-broncodilatador) que se referem à última semana. Ele avalia tanto o controle da asma quanto sua mudança ao longo do tempo. Uma mudança na pontuação maior que 0,5 é considerada clinicamente importante e uma pontuação de ACQ inferior a 1,57 discrimina entre asma controlada e não controlada<sup>15</sup>. Treze dos 51 pacientes alcançaram um valor de ACQ médio inferior a 1,57 após duas semanas de CO, e mostrou uma diferença de 1,6 entre a pontuação basal e após 12 semanas. Esta resposta foi acompanhada

por melhorias consistentes em outros resultados, tais como ACT<sup>65</sup>, número de dias livres de sintomas e uso de medicação de resgate. A melhoria destes resultados foi também refletida nos parâmetros da espirometria, entretanto, o VEF1 médio atingiu apenas 70% dos valores previstos. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores que demonstraram o benefício da aplicação de um protocolo sistemático para pacientes com asma de difícil controle referidos a centros especializados<sup>66,67</sup>. Estes dados mostram que, mesmo em clínicas especializadas, uma estratégia personalizada e sistemática pode ser eficaz, levando pacientes com AG ao controle de seus sintomas evitando aumento desnecessário de tratamento.

No GNC, a média do ACQ foi de 2,54 após o uso de corticosteroides orais e 2,62 em 12 semanas. No entanto, observamos uma melhora clinicamente significativa nos níveis de ACQ (0,9 pontos) e ACT (3 pontos) após o uso de CO, bem como melhora significativa no VEF1. Por outro lado, praticamente nenhum paciente permaneceu totalmente livre de sintomas durante o período. Nas dez semanas subsequentes ao CO, apesar de uma maior dose de CI em comparação com o GC (representado pelo maior número de doses de resgate de formoterol/budesonida), houve uma tendência a uma deterioração clínica e espirométrica. Resposta semelhante foi previamente relatada por ten Brinke *et al.*, que observaram redução na medicação de resgate e aumento no VEF1 duas semanas após triancinolona intramuscular em pacientes com AG que estavam usando os corticosteroides inalados ou prednisona oral<sup>68</sup>. Em um estudo recentemente publicado, os pesquisadores do BIOAIR encontraram um aumento superior a 12% no VEF1 após um curso de duas semanas de CO em 15 dos 84 pacientes com asma grave<sup>63</sup>. A magnitude da resposta espirométrica neste grupo de pacientes não controlados após duas semanas de corticosteroides sistêmicos demonstra que uma resposta funcional significativa para um curso de CO não é necessariamente refletida no controle adequado da doença a médio e longo prazo.

O perfil de pacientes encontrado no estudo, caracterizados por sexo predominantemente feminino, longo tempo de doença, excesso de peso e alta prevalência de atopia, é similar a outras grandes coortes de AG como SARP e ENFUMOSA<sup>2,4</sup>. A análise multivariada das variáveis independentes do estudo identificou apenas uma fraca associação entre tempo de duração da asma e maior chance de controle dos sintomas após protocolo sistemático de atendimento. Apesar de alguns estudos apontarem que maior tempo de duração da asma pode estar relacionado a risco aumentado de remodelamento da via aérea e, conseqüentemente, pior controle dos sintomas<sup>69</sup>, não se pode afastar a possibilidade dos pacientes em nosso meio identificados como de maior tempo de doença serem aqueles com maior acesso ao sistema de saúde e tratamento para sua doença, assim como serem aqueles mais propensos a se importarem com autocuidado. Diversos estudos na literatura objetivaram identificar fatores relacionados a melhor ou pior controle da asma e resposta ao tratamento. Schatz *et al.*, por exemplo, identificaram que o tratamento em centro especializado e uso combinado de LABA mais CI estiveram associados a maior controle dos sintomas dos pacientes<sup>70</sup>. Recentemente, Zahran *et al.* identificaram diversos fatores, como comorbidades, idade avançada e baixa renda familiar como fatores relacionados a não controle da asma num cenário de tratamento de vida real<sup>71</sup>. Além disso, diversos trabalhos relacionaram baixa adesão ao tratamento com pior controle dos sintomas da asma<sup>72,73</sup>.

Neste protocolo, diversas destas variáveis foram controladas como fornecimento gratuito dos medicamentos, educação em saúde, atendimento sistemático para garantir adesão ao tratamento e associação de altas doses de CI com LABA. Associado a essas medidas, foi adicionada a ferramenta da TCAR de tórax com intuito de identificar outras variáveis que pudessem estar relacionadas a resposta ao tratamento e para melhor caracterizar esta população com AG. A avaliação qualitativa da TCAR revelou a presença de aprisionamento aéreo nos cortes expiratórios como um achado quase que universal dos pacientes com AG (97,5%). Na época em que o protocolo foi delineado e executado, não estavam disponíveis novos métodos de avaliação

quantitativa do grau de aprisionamento aéreo que vem sendo associado a diversos desfechos clínicos no acompanhamento do paciente com asma<sup>74</sup>. Desta forma, não foram realizadas aquisições volumétricas da fase expiratória, impossibilitando a inclusão desta variável no presente estudo.

Além disso, a presença de impactação mucoide e bronquiectasia apresentaram alta prevalência nesta população de pacientes com AG, 65,8% e 50,0% respectivamente. Estes achados são semelhantes aos descritos por outros autores, ressaltando o papel que a TCAR de tórax vem adquirindo na avaliação de pacientes com asma<sup>75,76</sup>, permitindo a observação de mudanças tanto nas vias aéreas de maior calibre (bronquiectasia e espessamento brônquico), como nas pequenas vias aéreas (aprisionamento aéreo)<sup>38</sup>. Apesar da necessidade de mais estudos para comprovar o real significado destes achados, especula-se que a TCAR poderá se tornar uma forma não invasiva de avaliação morfológica das vias aéreas. Harmanci E *et al.* correlacionaram os achados de espessamento brônquico e bronquiectasias com pior função pulmonar, sugerindo uma associação entre remodelamento das vias aéreas e alterações morfológicas visualizáveis pela TCAR<sup>77</sup>. Não obstante, a presença de alterações na TCAR de tórax já foi correlacionada a variáveis funcionais, como a redução da hiperresponsividade brônquica avaliada pelo teste de broncoprovocação por metacolina<sup>78</sup>.

Outra variável importante fornecida pela TCAR é a identificação de impactação mucoide em pacientes com AG. Além de estar relacionada à gravidade da asma<sup>79</sup>, parece se correlacionar ao grau de inflamação nas vias aéreas<sup>80</sup>. Os resultados do tratamento sistemático com CI com LABA, acrescido de curso de CO, deste projeto reforçam este conceito, sugerindo que a avaliação da impactação mucoide possa ser uma forma simples e não invasiva de prever o grau de inflamação nas vias aéreas e, conseqüentemente, possibilidade de prever resposta ao tratamento. Os pacientes com impactação mucoide ganharam, em média, 23% de VEF1 após tratamento contra 8% dos que não tinham. Além disso, a ausência de impactação mucoide revelou um excelente valor preditivo negativo de 92,8% para aumento de função pulmonar após CO. Desta forma, pode-se inferir que

a ausência de impactação mucoide avaliada pela TCAR de tórax revela um cenário de pouca inflamação vigente em que o uso de corticoide sistêmico pode não agregar benefícios clínicos relevantes, evitando, assim, uso de terapias com grande risco de efeitos colaterais.

Além da alta prevalência de pacientes não controlados, observou-se uma elevada proporção de pacientes asmáticos com OP, 77,4%, apesar do tratamento sistemático e otimizado. Nesta população, presença de função pulmonar comprometida previamente, caracterizada por baixos valores de VEF1, foi o melhor preditor da resposta a CO. Baseado no FEF25-75, VR/CPT e comportamento do dN2%, os testes de função pulmonar realizados durante o protocolo claramente demonstraram o envolvimento das chamadas pequenas vias aéreas na fisiopatologia da AG. Mais ainda, foram encontradas evidências de que a espessura das vias aéreas medida por TCAR quantitativa foi maior em pacientes com OP.

Apesar de estudos prévios terem investigado a prevalência e fatores de risco para OP em asmáticos, a sua maioria concentrou-se em crianças e ainda há uma falta de uma definição consensual para este fenótipo<sup>34</sup>. Brinke *et al.* realizaram o primeiro estudo a avaliar OP na asma e encontraram uma prevalência de 48,5%. Fatores de risco associados foram hiper-responsividade brônquica, asma na idade adulta e eosinofilia no escarro<sup>30</sup>. O estudo TENOR, a maior coorte para avaliar OP em asma, descreveu uma prevalência de 60,0% deste fenótipo e outros fatores de risco: idade avançada, sexo masculino, maior duração da asma e tabagismo<sup>81</sup>. Notavelmente, o presente estudo mostrou uma prevalência ainda maior com cerca de 80,0% dos pacientes caracterizados como OP mesmo após uma intervenção de CO. A comparação entre os dados deste projeto e os outros estudos citados revela duração semelhante da asma, da idade e do perfil inflamatório eosinofílico. Por outro lado, a população estudada no protocolo vigente apresentava uma história de exposição ao tabaco mais curta. Este achado de maior prevalência de OP pode ser explicada pela dificuldade de acesso ao tratamento anti-inflamatório para asma no Brasil até 10 anos atrás.



Um longo período de tratamento inadequado pode levar à maior lesão inflamatória e ao remodelamento das vias aéreas com o decorrer do tempo<sup>37</sup>.

Os achados do presente estudo corroboram a presença do envolvimento das pequenas vias aéreas em pacientes com asma grave, mesmo após curso de CO. Pacientes com AOP foram o único subgrupo capaz de normalizar parâmetros funcionais, incluindo aqueles relacionados à pequena via aérea. Os pacientes com OPM apresentaram alguma melhora, mas distante de normalização. Curiosamente, o subgrupo de OPG mostrou comportamento fixo das vias aéreas sem melhora significativa tanto para medidas funcionais representativas tanto das grandes como das pequenas vias aéreas. O aprisionamento aéreo, medido pela TCAR de tórax, já havia sido relacionado a OP na AG<sup>82</sup>. Bumbacea *et al.* encontraram o mesmo achado ao correlacionar aprisionamento aéreo com OP, porém por meio da pletismografia<sup>83</sup>. No presente estudo, um dado foi adicionado a este tema ao se avaliar as vias aéreas distais por meio de medidas de SBN2 e correlacionando-as ao fenótipo de OP. Battaglia S *et al.* mostraram correlação entre a fração de óxido nítrico exalado (FeNO) e inclinação da fase III da curva de nitrogênio (dN2%) da SBN2<sup>84</sup>. Outros autores também demonstram que dN2% foi capaz de identificar pacientes asmáticos exacerbadores daqueles sem exacerbações, mesmo adequadamente medicados no período intercrises<sup>85</sup> e se correlacionou com número de exacerbações e piora do controle da asma nestes pacientes<sup>86</sup>.

As medidas quantitativas da TCAR foram recentemente incluídas na avaliação da asma como uma importante ferramenta de pesquisa. Dados consistentes já mostraram que a espessura das vias aéreas se correlaciona com a gravidade da asma<sup>60</sup>. E pode identificar algumas variáveis importantes que permitem a categorização elegante por fenótipos tanto com a clínica como com a função<sup>59</sup>. Kaminska *et al.* não foram capazes de demonstrar uma relação entre os achados de TCAR com remodelamento das vias aéreas na asma grave com OP. O pequeno tamanho da amostra e a falta de um *software* padronizado de imagem volumétrica limitam o poder do estudo para identificar as diferenças observadas nos pacientes do presente projeto<sup>87</sup>. As medidas da

TCAR de tórax foram úteis para distinção entre a resposta a CO entre pacientes com AOP e aqueles com OP. Esta constatação parece estar relacionada com a gravidade do subgrupo da OP, uma vez que nenhuma diferença foi encontrada entre o grupo AOP e OPM. Por outro lado, pacientes com OPG apresentaram maior AP% do RB1 e também do Pi10 quando comparados aos pacientes AOP. Medidas de TCAR já foram correlacionadas com a inflamação e patologia nas vias aéreas<sup>88,89</sup>, corroborando-a como possível ferramenta não invasiva para acessar o remodelamento na asma.

O presente estudo seguiu uma coorte bem caracterizada de pacientes asmáticos graves. O grupo BIOAIR realizou um protocolo semelhante e foi capaz de correlacionar melhoria no VEF1 após CO com os seguintes fatores: presença de eosinofilia no escarro, nível de controle da asma, FeNO, qualidade de vida, idade de início da asma e eosinófilos no sangue (30). No presente estudo, foram usados critérios restritivos para evitar que outras causas pudessem interferir no processo de limitação crônica ao fluxo aéreo. Desta forma, foram incluídas ferramentas importantes para avaliação da heterogeneidade pulmonar por meio do envolvimento das pequenas vias aéreas e alterações morfológicas brônquicas pela TCAR. Todos os pacientes apresentavam uma história de reversibilidade ao broncodilatador, baixa exposição ao tabaco e elevada concentração de eosinófilos no escarro induzido no início do seguimento<sup>28</sup>. Desta forma, foi possível descrever uma relação entre OP ao fluxo aéreo e alterações estruturais morfológicas das vias aéreas medidas pela TCAR. Além disso, os pacientes também foram avaliados por meio de função pulmonar após o tratamento sistematizado por mais 10 semanas. Estes dados agregam novas evidências sobre a fisiopatologia e comportamento da asma grave, além da adição de importantes informações sobre o fenótipo específico de OP mesmo após terapia otimizada.

Embora o VEF1 tenha diminuído em todos os subgrupos durante o período final de acompanhamento usando apenas CI associado ao LABA, o envolvimento das pequenas vias aéreas apresentou alterações muito mais expressivas. As medidas das pequenas vias aéreas parecem ser mais

sensíveis do que o VEF1 no acompanhamento de pacientes com asma grave: o subgrupo OPG apresentou discreta alteração na função pulmonar após CO. Este achado sugere um elevado grau de remodelamento das vias neste subgrupo, levando a um comportamento fixo de obstrução ao fluxo aéreo. Além disso, neste estudo, foi mostrado que diferentes perfis podem ser identificados numa população com AG de acordo com seu comportamento diante de uma intervenção terapêutica. Esta informação é importante a ser ressaltada, uma vez que, recentemente, alguns autores questionaram o uso de fenótipos como ferramenta prognóstica<sup>90</sup>. A estratificação dos pacientes como AOP, OPM e OPG após o tratamento padronizado foi capaz de não só discriminar a gravidade de acordo com a função pulmonar, mas também demonstrar a capacidade de resposta ao tratamento. Pacientes com AOP e OPM apresentaram melhora significativa da função pulmonar após a intervenção do estudo, enquanto o subgrupo OPG manteve-se com obstrução fixa.

O presente estudo tem limitações. O número relativamente baixo de doentes no GC limita o poder estatístico para algumas correlações, ainda que os dados tenham sido consistentes com aqueles anteriormente publicados<sup>63,91,92</sup>. Embora os dados confirmem a existência de um subgrupo de pacientes com AG sem resposta a CO, tanto pelo envolvimento de pequenas vias aéreas assim como dos brônquios de maior calibre, não foi possível demonstrar um efeito dose-resposta em todas as variáveis do estudo provavelmente devido ao reduzido número de pacientes. Como este é um estudo unicêntrico, caracterizado por uma população de AG de longa data e com acesso gratuito dos medicamentos pelo sistema público, isso pode limitar a sua aplicabilidade e validação externa em outros setores da saúde. Estas limitações, todavia, não interferiram na mensagem principal do presente estudo, ou seja, que uma abordagem personalizada permite o controle da asma em uma proporção significativa de pacientes sem necessidade de inclusão de novas terapias mais complexas. Não foi possível a identificação de qual ferramenta seria a mais apropriada para acompanhamento de pacientes com AG entre espirometria, diário de sintomas, ACQ e ACT. No

entanto, é válido acreditar que não seja possível que apenas uma ferramenta tenha capacidade de discriminar todos os aspectos de uma doença tão heterogênea como AG e que, possivelmente, sua combinação seja necessária para alcançar tais objetivos. Foi observada uma alta prevalência de pacientes com sobrepeso e obesidade durante o estudo. IMC elevado pode estar relacionado a pior controle da asma<sup>93,94</sup>. No presente estudo, o subgrupo de OPG apresentou maior média de IMC ao início do estudo em comparação ao AOP. Este dado poderia justificar uma menor potência anti-inflamatória de uma dose fixa de 40 mg de prednisona no grupo OPG, embora este seja o protocolo recomendado em diretrizes para avaliação de pacientes com AG<sup>95</sup>. Finalmente, apesar de uma extensa avaliação da história de exposição ocupacional e ambiental dos pacientes incluídos, não é possível descartar totalmente a interferência desses fatores resultados encontrados.

Este estudo tem importantes implicações clínicas. Os pacientes incluídos foram classificados como etapa 4 e 5 do GINA, e estavam em seguimento em ambulatório especializado de asma há, pelo menos, quatro anos, com acesso a terapias anti-inflamatórias, programas educacionais e avaliação adequada dos fatores associados a não controle da doença<sup>94,96,97,98,99</sup>. Dada a falta de controle, adicionar uma terapia seria o próximo passo natural a ser implementado na prática diária. O protocolo sistemático, amplamente disponível e de baixo custo com CI + LABA + curso de CO, foi capaz de controlar até 25% dos pacientes. O aumento do custo da medicina e da pressão para incorporação de novas tecnologias são questões cruciais quando se discutem as doenças crônicas não infecciosas<sup>95</sup>. Mesmo em países desenvolvidos, há uma tendência de que a incorporação de tratamentos de alto custo justifique-se apenas a um grupo seletivo de pacientes com asma<sup>100,101</sup>. Os resultados deste estudo destacam a importância de uma avaliação completa antes de considerar a indicação de novos tratamentos dispendiosos.

A asma é uma doença heterogênea e, apesar de sua prevalência permanecer em torno de 10% da população, uma quantidade desproporcional de recursos de saúde é dispensada para seu tratamento<sup>102</sup>. Com este estudo, levanta-se a questão se a asma grave ainda deve ser considerada uma doença reversível. Ao invés do tratamento ser guiado para alcançar o controle clínico e funcional completo, esforços deveriam ser empregados na individualização do manejo terapêutico com ênfase no conceito de redução de danos do paciente. Alguns pacientes apresentaram envolvimento desproporcional das pequenas vias aéreas e remodelamento brônquico caracterizado pelo aumento de sua espessura. Os novos tratamentos que estão surgindo para asma devem ser testados de acordo com o recente conhecimento sobre fenótipos de asma. Antagonistas muscarínicos de longa duração<sup>103</sup>, termoplastia<sup>104</sup> e novos sistemas de distribuição de partículas finas<sup>105</sup> são exemplos de novos tratamentos que poderiam usar marcadores das pequenas vias aéreas e achados tomográficos para melhor identificar o paciente com maior propensão a apresentar resposta terapêutica.

Há, ainda, questões em aberto. Apesar de aspectos genéticos, do meio ambiente e da intensidade da resposta inflamatória terem sido implicados ao grau de remodelamento das vias aéreas, não existe uma via fisiopatológica definitiva que identifique qual paciente irá desenvolver obstrução persistente. Corticosteroides podem evitar o remodelamento das vias aéreas, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>37</sup>, mas, uma vez instalado, não há nenhuma opção de tratamento para revertê-lo. Estudos anteriores que também avaliaram OP na asma grave concordam que esforços devem ser feitos para melhor gerir estes pacientes<sup>30,31,34,106</sup>. Os achados do presente estudo adicionam informações importantes neste campo, mostrando que o tratamento padronizado com altas doses de CI + LABA + CO pode promover a melhora da função pulmonar em menos de ¼ dos pacientes e por tempo limitado. Além disso, enfatizam a importância do envolvimento das pequenas vias aéreas no fenótipo de OP e AG. A asma é uma doença pulmonar inflamatória crônica que afeta toda a árvore brônquica e o envolvimento das pequenas vias aéreas pode estar relacionada a um fenótipo mais grave. Esta é uma questão emergente

importante, levando a novos estudos maiores e, também, prospectivos para avaliar o real papel das pequenas vias aéreas na asma, assim como, o papel da tomografia como ferramenta tanto diagnóstica como prognóstica<sup>107</sup>.

## **6 Conclusões**

---

## 6 CONCLUSÕES

A aplicação de um protocolo sistemático de baixo custo e fácil condução pode resultar em até 25% de controle clínico dos pacientes com AG não controlada. Os dados deste estudo corroboram o conceito de que, em pacientes com AG não controlada na prática clínica diária, a falta de uma abordagem sistemática, pode acarretar aumento na carga e complexidade do tratamento, elevando, conseqüentemente, custos e efeitos adversos desnecessários. Por outro lado, a maioria dos pacientes com AG, apesar de todo seguimento rigoroso e otimizado, continuou sem atingir controle total de sua doença, exigindo novos estudos e intervenções que possam melhorar a qualidade de vida e controle da asma nesta população.

A partir dos dados apresentados, a TCAR pode se tornar uma ferramenta de maior utilidade em AG. Foi observada uma grande prevalência de bronquiectasias e impactação mucoide nesta população que pode estar relacionado a prognóstico distinto. Além disso, a presença de impactação mucoide foi uma variável que se correlacionou com ganho funcional após curso de corticosteroide oral.

O acompanhamento desta coorte de asma grave brasileira (BRASASP) identificou a presença de obstrução persistente como um fenótipo importante nesta população. Apesar do tratamento otimizado, uma grande proporção de pacientes com AG permaneceu com obstrução persistente. O envolvimento das pequenas vias aéreas e remodelamento brônquico caracterizado pelo espessamento bronquial são componentes importantes que corroboram estes achados uma vez que estiveram relacionados com a gravidade da obstrução persistente. Melhor conhecimento deste fenótipo é essencial para o entendimento da fisiopatologia da doença, sendo crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e melhor manejo dos pacientes com AG.



## **7 Referências**

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, Humbert M, Jones P, Gibson PG, Vestbo J, Beasley R, Pavord ID. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):410-9.
2. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405e13.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of persistent adult phenotype. *Lancet*. 2006;368:804e13.
4. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):470-7.
5. Committee GE, Committee. GS. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>.
6. Taylor D, Bateman E, Boulet L, Boushey H, Busse W, Casale T, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32:545-54.
7. Reddel H, Taylor D, Bateman E, Boulet L, Boushey H, Busse W, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:59-99.
8. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
9. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 7):S447-74.

10. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 2341-51.
11. Dolan C, Fraher K, Bleecker E, Borish L, Chipps B, Hayden M, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:32-9.
12. Luskin A. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:S539-45.
13. Louis R, Lau L, Bron A, Roldaan A, Radermecker M, Djukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:9-16.
14. Wenzel S, Schwartz L, Langmack E, Halliday J, Trudeau J, Gibbs R, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1001-8.
15. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1043-52.
16. Borish L. The immunology of asthma: Asthma phenotypes and their implications for personalized treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Aug;117(2):108-14.
17. Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Aug;117(2):121-5
18. Green R, Brightling C, Woltmann G, Parker D, Wardlaw A, Pavord I. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2002 Oct;57(10):875-9.
19. Peters S. Heterogeneity in the pathology and treatment of asthma. *Am J Med.* 2003 Aug;115 Suppl 3A:49S-54S.
20. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax.* 2002 Jul;57(7):643-8.

21. Wenzel S, Szeffler S, Leung D, Sloan S, Rex M, Martin R. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Sep;156(3 Pt 1):737-43.
22. Sont J, Han J, van Krieken J, Evertse C, Hooijer R, Willems L, et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax*. 1996 May;51(5):496-502.
23. Chakir J, Hamid Q, Bossé M, Boulet L, Laviolette M. Bronchial inflammation in corticosteroid-sensitive and corticosteroid-resistant asthma at baseline and on oral corticosteroid treatment. *Clin Exp Allergy*. 2002 Apr;32(4):578-82.
24. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1368-77.
25. Ulrik CS. Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Jan;22(1):69-73
26. Pinto RMC. *Caracterização clínica e inflamatória de pacientes portadores de asma grave controlada e não controlada e resposta ao acompanhamento sistemático e tratamento padronizado* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2010.
27. Stelmach R. *Fatores que interferem no controle clínico da asma persistente: prognóstico de gravidade pela função pulmonar* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2012.
28. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, Rabe KF, Stelmach R. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012; 106:47-56.
29. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:63-9.
30. ten Brinke A, Zwinderman A, Sterk P, Rabe K, Bel E. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:744-8.
31. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2002, 110:58-64.

32. Adcock IM, Ito K. Steroid resistance in asthma: a major problem requiring novel solutions or a non-issue? . *Curr Opin Pharmacol*. 2004, 4:257-62.
33. Allen RM, Jones MP, Oldenburg B. Randomised trial of an asthma self-management programme for adults. *Thorax*. 1995, 50:731-8.
34. Pascual RM, Peters SP. The irreversible component of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009, 124(5):883-90.
35. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;116(4):750-4.
36. Hartley R, Baldi S, Brightling C, Gupta S. Novel imaging approaches in adult asthma and their clinical potential. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(10):1147-62.
37. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2007, 120(5):997-1009.
38. Castro M, Fain SB, Hoffman EA, Gierada DS, Erzurum SC, Wenzel S; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Lung imaging in asthmatic patients: the picture is clearer. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):467-78.
39. Cukier A, Stelmach R, Kavakama JI, Terra Filho M, Vargas F. Persistent asthma in adults: comparison of high resolution computed tomography of the lungs after one year of follow-up. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001 May-Jun;56(3):63-8.
40. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, Bradding P, Pavord ID, Green RH, Brightling CE. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009 Dec;136(6):1521-8.
41. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, Elliott WM, Hogg JC, Paré PD. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):142-6.
42. Walker C1, Gupta S, Hartley R, Brightling CE. Computed tomography scans in severe asthma: utility and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Jan;18(1):42-7.
43. Donohue KM, Hoffman EA, Baumhauer H, Guo J, Ahmed FS, Lovasi GS, Jacobs DR Jr, Enright P, Barr RG. Asthma and lung structure on computed tomography: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):361-8.e1-11.

44. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, Fain S, Wenzel S. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009 Jan;135(1):48-56.
45. Tunon-de-Lara JM, Laurent F, Giraud V, Perez T, Aguilaniu B, Meziane H, Basset-Merle A, Chanez P. Air trapping in mild and moderate asthma: effect of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):583-90.
46. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):973-84.
47. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, Sayre JW, Liu W, Elashoff R, Tashkin DP. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2006 Feb;27(2):307-15.
48. Nathan R, Sorkness C, Kosinski M, Schatz M, Li J, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59-65.
49. Juniper E, O'Byrne P, Guyatt G, Ferrie P, King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):902-7.
50. Roxo J, Ponte E, Ramos D, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz A. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *J Bras Pneumol*. 2010 Apr;36(2):159-66.
51. MRI Lyon. MAPI Research Institute/MAPI Research Trust. Disponível em: <http://www.mapi-research.fr>.
52. Leite M, Ponte E, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz A. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):756-63.
53. Juniper E, Bousquet J, Abetz L, Bateman E. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):616-21.
54. Jentzsch N, Camargos P. Methods of assessing adherence to inhaled corticosteroid therapy in children and adolescents: adherence rates and their implications for clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2008 Aug;34(8):614-21.
55. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

56. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:5-40.
57. DuBois A, Botelho S, Conroe J. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Investig.* 1956;327-35.
58. Buist S. Early detection of airways obstruction by the closing volume technique. *Chest.* 1973;64:495-9.
59. Gupta S, Hartley R, Khan UT, Singapuri A, Hargadon B, Monteiro W, et al. Quantitative computed tomography-derived clusters: redefining airway remodeling in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):729-38.
60. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, Cook-Granroth J, Tarsi J, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest.* 2008;134(6):1183-91.
61. Winter DH, Manzini M, Salge JM, Busse A, Jaluul O, Jacob Filho W, et al. Aging of the lungs in asymptomatic lifelong nonsmokers: findings on HRCT. *Lung.* 2015 Apr;193(2):283-90.
62. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, Andersson TL, Naya IP, Peterson S, Rabe KF. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res.* 2012;13:59.
63. Kupczyk M, Haque S, Middelveld RJ, Dahlén B, Dahlén SE; BIOAIR Investigators. Phenotypic predictors of response to oral glucocorticosteroids in severe asthma. *Respir Med.* 2013;107:1521-30.
64. Little S, Chalmers G, MacLeod K, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax.* 2000; 55:232-4.
65. Schatz M, Sorkness C, Li J, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:549-56.

66. Heaney L, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003;58:561-6.
67. Robinson D, Campbell D, Durham S, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF; et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:478-83.
68. ten Brinke A, Zwinderman A, Sterk P, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:601-5.
69. Rossall M, Cadden P, Kolsum U, Singh D. A comparison of the clinical and induced sputum characteristics of early- and late-onset asthma. *Lung*. 2012 Aug;190(4):459-62.
70. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Cook EF. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1048-53.
71. Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Moorman JE. Assessing asthma control and associated risk factors among persons with current asthma - findings from the child and adult Asthma Call-back Survey. *J Asthma*. 2015 Apr;52(3):318-26.
72. Zhong N, Lin J, Zheng J, Lai K, Xie C, Tang KJ, Huang M, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients. *Ther Adv Respir Dis*. 2016 Sep 5.
73. Lindsay JT, Heaney LG. Non-adherence in difficult asthma and advances in detection. *Expert Rev Respir Med*. 2013 Dec;7(6):607-14.
74. Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, et al. Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Apr;26(2):172-9.
75. Paganin F, Séneterre E, Chanez P, Daurés JP, Bruel JM, Michel FB, Bousquet J. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan;153(1):110-4.
76. Machado D, Pereira C, Teixeira L, Canelas A, Tavares B, Loureiro G, et al. Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;41(5):139-45.
77. Harmanci E, Kebapci M, Metintas M, Ozkan R. High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration*. 2002;69(5):420-6.



78. Park JW, Hong YK, Kim CW, Kim DK, Choe KO, Hong CS. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997 May-Jun;7(3):186-92.
79. Khadadah M; Jayakrishnan B, Muquim A, Roberts O, Sinan T, Maradny N, Lasheen I. High resolution computed tomography in asthma. *Oman Med J*. 2012 Mar;27(2):145-50.
80. Agarwal R1, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1183-90.
81. 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):1882-9.
82. Park SW, Park JS, Jeong SH, Lee YN, Hwangbo Y, Park JS, et al. Air trapping is a major determinant of persistent airway obstruction in asthmatics. *Respir Med*. 2012;106(6):786-93.
83. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004;24(1):122-8.
84. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC, Lazeroms SP, Vignola AM, Rabe KF, et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax*. 2005;60(8):639-44.
85. in 't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1902-6.
86. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy*. 2006;61(1):85-9.
87. Kaminska M, Foley S, Maghni K, Storness-Bliss C, Coxson H, Ghezzi H, et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):45-51.e1-4.
88. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, Cook-Granroth J, Tarsi J, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest*. 2008;134(6):1183-91.

89. Nakano Y, Müller NL, King GG, Niimi A, Kalloger SE, Mishima M, Paré PD. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest*. 2002;122(6 Suppl):271S-275S.
90. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1043-50.
91. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax*. 2010;65:787-94.
92. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46:1308-21.
93. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67:199-208.
94. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, Cukier A. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol*. 2015;41:124-32.
95. Clark J. Medicalization of global health 3: the medicalization of the non-communicable diseases agenda. *Glob Health Action*. 2014;7:24002.
96. Pinto LH, Aun MV, Cukier-Blaj S, Stelmach R, Cukier A, Kalil J, et al. Vocal cord dysfunction diagnosis may be improved by a screening check list. *Allergol Int*. 2016 Apr;65(2):180-5.
97. Zambelli-Simões L, Martins MC, Possari JC, Carvalho GB, Coelho ACC, Cipriano SL, et al. Validation of scores of use of inhalation devices: valoration of errors. *J Bras Pneumol*. 2015;41:313-22.
98. Santos DeO, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R. Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. *J Bras Pneumol*. 2010;36:14-22.
99. Angelini L, Robles-Ribeiro PG, Carvalho-Pinto RM, Ribeiro M, Cukier A, Stelmach R. Two-year evaluation of an educational program for adult outpatients with asthma. *J Bras Pneumol*. 2009;35:618-27.
100. guidance Nta. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278>, 2013.

101. (DUSC) Dus-c. Omalizumab: 24 month predicted versus actual analysis. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/public-release-docs/omalizumab>, 2014.
102. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004;23(5):723-9.
103. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198-207.
104. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1327-37.
105. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(9):1497-506.
106. Tillie-Leblond I, Montani D, Crestani B, de Blic J, Humbert M, Tunon-de-Lara M, et al. Relation between inflammation and symptoms in asthma. *Allergy*. 2009, Vols. 64(3):354-67.
107. Postma DS, Brightling C, Fabbri L, van der Molen T, Nicolini G, Papi A, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1534-8