

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

WENDERSON CLAY CORREIA DE ANDRADE

ASMA GRAVE REFRATÁRIA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: O GRANDE DESAFIO

**Avaliação da resposta ao corticoide a partir de parâmetros clínicos,
funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório**

Belo Horizonte
2014

WENDERSON CLAY CORREIA DE ANDRADE

**ASMA GRAVE REFRACTÁRIA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: O GRANDE DESAFIO**

**Avaliação da resposta ao corticoide a partir de parâmetros clínicos,
funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2014

A553a Andrade, Wenderson Clay Correia de.
Asma grave refratária em crianças e adolescentes [manuscrito]: o grande desafio. Avaliação da resposta ao corticóide a partir de parâmetros clínicos, funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório. / Wenderson Clay Correia de Andrade. - - Belo Horizonte: 2014.
98f.
Orientador: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Asma/terapia. 2. Resultado do Tratamento. 3. Espirometria. 4. Óxido Nítrico. 5. Escarro. 6. Biomarcadores Farmacológicos. 7. Adolescente. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Lasmar, Laura Maria de Lima Belizário Facury. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 280

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora - Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Cláudia Regina Lindgren

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -

Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -

Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof^a. Débora Márques de Miranda - Suplente

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva - Titular

Prof^a. Benigna Maria de Oliveira - Suplente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Suplente

Prof^a. Ivani Novato Silva - Titular

Prof^a. Juliana Gurgel - Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Prof^a. Helena Maria Gonçalves Becker - Suplente

Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Titular

Prof^a. Roberta Maia de Castro Romanelli - Suplente

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Titular

Prof^a. Cláudia Regina Lindgren - Suplente

Suelen Rosa de Oliveira - Discente Titular

Izabel Vasconcelos Barros Poggiali - Discente Suplente

À Natália,
esposa, guerreira,
sempre parceira
em meus projetos.

Aos nossos filhos,
Moisés, André e Daniel,
nossos maiores projetos...

AGRADECIMENTO

Um dia um dos meus filhos perguntou-me, bem lá pelos seus cinco, seis anos de idade: “pai, quantos grãosinhos de minério carrega um vagão desses?”, olhando para o trem que passava enquanto viajávamos em família. Nesse momento, meu mundo onírico preparava algo que ainda não conhecia.

Um dia me perguntei, já depois de alguns anos no Projeto Respirai, já com mestrado concluído e com inúmeras crianças e adolescentes asmáticos em atendimento, “mas por quê?... porque alguns desses teimam em não melhorar apesar de sempre presentes ao programa, recebendo seus medicamentos em doses plenas?” Outra vez meu mundo particular não sabia responder.

Em outro, a Dr^a. Laura e eu participávamos de um congresso de asma em São Paulo. Ela me perguntou: “tem muitos desses pacientes lá em Itabira? Porque não montamos um ambulatório para acompanhá-los? Vamos aproveitar a verba de um prêmio que recebemos no Grupo da Pneumo... Isso! Vamos montar um ambulatório para conseguir ter outro olhar para esses”. Como disse Mário Quintana, “sonhar é acordar-se para dentro”. Eu sonhei.

Conversando com Natália, compartilhei a proposta, mensuramos as possibilidades. Alguns anos de apertos e restrições, mas como sempre me apoiando e dizendo: “siga o seu ideal, continue.” Programamos e planejamos a decisão de pegar de novo a estrada sinuosa que me separa de Belo Horizonte. Quanto já li, reli, dormi e esperei parado nessas nem sei quantas curvas.

Mentalizo e agradeço todos os dias pela disposição que Deus me dá. Lembro que, democraticamente, Ele dispõe as mesmas 24 horas para todos, e agradeço a Ele por ter-me presenteado com uma bela família. Essa para onde nas noites de sexta eu retorno. Em família se toma água limpa, se renova o espírito... Agradeço à Natália, pessoa com quem compartilho não só estes últimos anos com este

novo projeto, mas também nossos maiores projetos: Moisés, André e Daniel -, por todos os meus dias de ausência nos quais tive que optar pelos “nós nos lençóis”.

À Dra. Laura Lasmar, minha orientadora, por ter em mim confiado para iniciarmos juntamente com outros desbravadores o novo desafio. Além da confiança, o carinho, a amizade e a oportunidade de conviver e aprender muito no desenrolar deste trabalho. Vivenciei com ela aquelas imagens oníricas do início.

Ao Dr. Paulo Camargos, que lá no mestrado orientou-me e ajudou-me a plantar uma forma de saciar um pouco minha inquietação dos porquês.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente se tornaram “Legos” desta minha proposta. Em primeiro, à Cristiane Tonelli Ricci, pela amizade, profissionalismo, carinho e incansável parceria - como fomos persistentes, insistentes, na árdua missão das inúmeras induções e coletas do escarro, quantas frustradas.

Aos amigos que agreguei no Centro Multidisciplinar para Asma se Difícil Controle (CEMAD), Mariana Oliveira, Raquel Vidica, Mônica Versiani, André Bicalho, Guilherme Rache, Maria Fernanda, Maíla Cristina, Laís Nicolliello, Danielle Soares e a todos os demais residentes da pneumologia pediátrica.

Aos alunos da iniciação científica do curso de Medicina da UFMG. Ao grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, aos funcionários do 3º andar do ambulatório Bias Fortes, onde acolhemos nossos pacientes e seus familiares, e a estes principalmente por terem nos confiado e consentido a realização da pesquisa.

Ao Dr. Raimundo Fontenelle, patologista responsável pelas inúmeras lâminas, e à Márcia, pela dedicação no processamento das amostras e preparo das mesmas.

Enquanto isso, aos meus amigos de cá, os pediatras Jaques Varela, parceiro no Respirai desde 2001; Marcus Vinícius, Luciana Alvarenga, Maria Morgana, Nelvan Camargos, Isabela Pena, Cristiane Ruth e Sílvia Andrade, pelos inúmeros ajustes

nas escalas, apoio nas prescrições e diversas trocas de plantões de nossa equipe de Pediatria, proporcionando meus atendimentos no CEMAD.

Aos meus amigos do laboratório do Hospital Nossa Senhora das Dores, Elizabeth Hilário e Rômulo Martins, pela ajuda nos detalhes técnicos e fornecimento do material para coleta do cortisol salivar, ao Professor Maxsandro Ferreira, pelas dicas e pelo carinho dedicado à minha família, e à Fabiana Guimarães, minha dedicada secretária, pela ajuda no meu dia-a-dia, na organização da papelada, dos protocolos, impressões e pelas inúmeras mudanças no agendamento diário.

Findando, não poderia deixar de agradecer a todos os meus pacientes, motivação maior para realização desta pesquisa.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pela Resolução 03/2010 do Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, esta tese será apresentada no formato de três artigos:

Artigo de revisão – Resposta clínica, funcional, da celularidade no escarro e da fração exalada do Óxido Nítrico ao corticoide sistêmico em crianças e adolescentes com asma grave.

Artigo original 1 – Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study

Artigo original 2 – Resposta ao Corticoide Oral na Asma Grave Refratária em Crianças e Adolescentes

O artigo de revisão foi formatado segundo as normas editoriais do *Jornal de Pediatria*, o artigo original 1 foi submetido ao periódico *BMC Pulmonary Medicine*. As análises expostas no artigo original 2 superam o número de tabelas sugerido pelas normas editoriais vigentes na maioria dos periódicos e, após discussão e recomendação dos examinadores, será adaptada a um número de figuras e/ou tabelas mais conveniente.

“Os bons e os maus resultados
dos nossos ditos e obras
vão-se distribuindo,
supõe-se que de uma maneira
bastante uniforme e equilibrada,
por todos os dias do futuro,
incluindo aqueles, infindáveis,
em que já cá não estaremos
para poder comprová-lo,
para congratularmo-nos
ou para pedir perdão,
aliás, há quem diga que é isto
a imortalidade de que tanto se fala”.

José Saramago.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Asthma Control Test
ARIA	<i>Allergic rhinitis and its impact in asthma</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Broncodilatador
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
C-ACT	<i>Childhood Asthma Control Test</i>
CEMAD	Centro Multidisciplinar de Asma de Difícil Controle
CI	Corticoide inalatório
CTI	Centro de Terapia Intensiva
CVF	Capacidade vital forçada
Embase	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital
FeNO	Fração exalada de óxido nítrico
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde
IgE	Imunoglobulina E
L	Litro
LABA	β ₂ agonista de longa ação
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Mcg	Micrograma
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mL	Mililitros
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
nmol/L	Nano Mol por Litro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFE	Pico do fluxo expiratório
PubMed	Publicações Médicas
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO¹

CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
REFERÊNCIAS.....	15
ARTIGO DE REVISÃO: RESPOSTA CLÍNICA, FUNCIONAL, DA CELULARIDADE NO ESCARRO E DA FRAÇÃO EXALADA DO ÓXIDO NÍTRICO AO CORTICOIDE SISTÊMICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA GRAVE.....	16
ARTIGO ORIGINAL 1: PHENOTYPES OF SEVERE ASTHMA AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN BRAZIL: A PROSPECTIVE STUDY.....	34
ARTIGO ORIGINAL 2: RESPOSTA AO CORTICOIDE ORAL NA ASMA GRAVE REFRACTÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	65
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
APÊNDICE E ANEXOS.....	87

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No Brasil, a virada do século foi marcada por uma mudança no perfil do tratamento da asma pediátrica. Até então, esse tratamento era baseado somente na abordagem das exacerbações e nos centros de referência de pneumologia pela utilização do corticoide sistêmico nos pacientes mais graves. A partir de 1994, inicialmente em Belo Horizonte com o programa “Criança que Chia”, difundido na rede municipal de saúde em 1996 e posteriormente em outras cidades com a disseminação dos programas de controle da asma, consolidou-se a utilização do corticoide inalatório como pedra angular do tratamento da asma. Posteriormente novos medicamentos e estratégias foram se somando e ao longo surgiram cada vez mais novas perspectivas para o enfrentamento do problema¹⁻³.

Nesse contexto, bons resultados foram registrados com redução da morbidade em diversas localidades do país e mais recentemente com a implantação das linhas de cuidados para as doenças respiratórias na atenção primária, incorporando o problema no programa de saúde da família. Outro fato relevante a ser citado foi a padronização pelo Ministério da Saúde dos medicamentos para o controle da asma entre os de distribuição gratuita pelo sistema público de saúde. Espera-se que ocorra cada vez mais uma convergência de iniciativas para resultados mais abrangentes e contínua redução da morbidade e dos óbitos precoces relacionados à asma na infância¹⁻⁵.

Apesar de todas essas mudanças e novas perspectivas para uma melhor abordagem da asma, em nosso meio percebe-se ainda, assim como nos países desenvolvidos que uma pequena parcela de pacientes não responde ao tratamento preconizado (níveis 4 e 5 - GINA)⁶. Essas crianças e adolescentes tem uma evolução desfavorável mesmo seguindo esses níveis de tratamento preconizados pelos consensos, a despeito do acesso e boa adesão à medicação, da adequada técnica inalatória, da participação ativa dos familiares nos grupos operativos, do controle de comorbidades e da tentativa de se obter o melhor controle de fatores ambientais como o tabagismo^{1,6}.

Nas duas últimas décadas várias denominações têm sido utilizadas para definir esse grupo como, asma grave refratária, asma de difícil controle, asma de

difícil tratamento, asma difícil, asma grave problemática. Mais recentemente, numa tentativa de melhor uniformização *experts* reunidos na Organização Mundial de Saúde (OMS) propuseram o termo asma grave não controlada⁶⁻⁹.

A asma grave não controlada engloba situações diversas que devem ser bem definidas para que as opções de seguimento mais adequadas possam ser proporcionadas. Nesse grupo heterogêneo mesclam pacientes com diagnóstico equivocado de asma; aqueles cuja asma encontra-se sem tratamento - situação comum nos países em desenvolvimento onde há falha no acesso aos medicamentos e aos recursos médicos - a asma de difícil tratamento devido às comorbidades, às falhas na técnica inalatória, à baixa adesão aos medicamentos ou no controle de fatores ambientais. Por sua vez a asma grave refratária é assim definida naqueles que não se obtém o controle, mesmo com o nível mais elevado de tratamento ou naqueles que se controlam somente com as mais altas doses de medicamentos, o que eleva o risco de efeitos adversos⁹.

Apesar de ser um grupo muito restrito - menos de 5% no universo de todas as crianças e adolescentes asmáticos - o custo elevado ao sistema de saúde, a alta morbidade e o risco de óbito torna necessária a distinção entre os diversos fenótipos. Para isso, preconiza-se que esses pacientes sejam acompanhados por especialistas em centros de referência¹⁰.

Para atender essa demanda existente foi implantado em agosto de 2010 no Hospital das Clínicas/UFMG um centro de referência para assistência e pesquisa, o Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle (CEMAD). O paciente referenciado é atendido por equipe multiprofissional e o atendimento segue protocolo para confirmação do diagnóstico da asma, controle das comorbidades, ajustes nas doses da medicação e da técnica inalatória, mensuração contínua das taxas de adesão ao corticoide inalado, avaliações clínicas e funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório como a fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO) e análise da celularidade do escarro induzido.

Um dos objetivos deste trabalho foi revisar de forma não sistemática a literatura nos últimos 15 anos para analisar as publicações sobre o tema - resposta ao corticoide na asma grave. Os resultados da revisão foram descritos no artigo “Resposta clínica, funcional, da celularidade no escarro e da fração exalada do Óxido Nítrico ao corticoide sistêmico em crianças e adolescentes com asma grave”. Outro objetivo foi descrever “Fenótipos da asma grave em crianças

brasileiras”. O terceiro objetivo foi analisar, de forma prospectiva a “Resposta ao Corticoide Oral na Asma Grave Refratária em Crianças e Adolescentes”.

REFERÊNCIAS

1. Andrade WC, Camargos P, Lasmar L, Bousquet J. A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asthma. *Allergy*. 2010; 65(11):1472-7.
2. Lasmar L, Fontes MJ, Mohallen MT, Fonseca AC, Camargos P. Wheezy child program: the experience of the Belo Horizonte pediatric asthma management program. *World Allergy Organiz J*. 2009; 2(12):289-95.
3. Cruz AA, Fernandes ALG, Pizzichini E, Fiterman J, Pereira LFF, Jones M, *et al*. Diretrizes para o Manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2012. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(supl.1):S1-S46BTSPS.
4. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, *et al*. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J*. 2010; 35(3):515-21.
5. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Reduction in the number of asthma-related hospital admissions after the implementation of a multidisciplinary asthma control program in the city of Londrina, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(9):639-45.
6. Global Initiative for Asthma (GINA-2012). Workshop Report, Global strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
7. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, Benedictis FM, De Jongste JC, *et al*. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2011; 37:432-440.
8. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7:190-195.
9. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, *et al*. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:926-38.
10. Yim RP, Koumbourlis AC. Steroid-resistant asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2012; 13:172-176.

ARTIGO DE REVISÃO: RESPOSTA CLÍNICA, FUNCIONAL, DA CELULARIDADE NO ESCARRO E DA FRAÇÃO EXALADA DO ÓXIDO NÍTRICO AO CORTICOIDE SISTÊMICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA GRAVE

RESUMO

Objetivos: revisar e avaliar a resposta ao corticoide sistêmico em crianças e adolescentes com asma grave. **Fonte dos dados:** pesquisa realizada nas bases MEDLINE e LILACS, IBECs, SCIELO, COCHRANE e EMBASE, abrangendo os últimos 15 anos. **Síntese dos dados:** foram selecionados 36 artigos entre originais e de revisão que abordavam o tema asma grave em crianças e adolescentes e avaliaram a resposta ao corticoide sistêmico. Apenas oito artigos originais analisaram especificamente a resposta ao corticoide após 14 dias de administração de prednisolona e/ou após triancinolona intramuscular. Os desfechos utilizados não foram uniformes; na maioria dos estudos não houve normalização dos sintomas ou não se evidenciou normalização no VEF₁ e em três foi avaliada a variação do VEF₁ após administração de broncodilatador de curta ação. Quatro estudos avaliaram as mudanças dos valores da fração exalada do Óxido Nítrico e houve redução ou normalização dos valores em somente três estudos. Em apenas um estudo foi avaliada a celularidade no escarro induzido após administração de corticoide sistêmico, encontrando-se que 88,2% dos pacientes exibiram normalização do percentual de eosinófilos. **Conclusões:** em crianças e adolescentes com asma grave a resposta completa ao corticoide sistêmico é rara e pouco estudada, e mais estudos são necessários para a uniformização da definição dos parâmetros que devem ser utilizados para avaliar essa resposta.

Palavras-chave: Asma grave. Resposta ao tratamento. Falha no tratamento. Espirometria. Óxido Nítrico. Escarro induzido.

ABSTRACT

Objectives: To review and assess the response to systemic corticosteroids in children and adolescents with Severe Asthma. **Data source:** Research carried out using the databases MEDLINE and LILACS, IBECS, SCIELO, COCHRANE and EMBASE encompassing the last 15 years. **Data synthesis:** After researching 36 articles were selected between original and review articles that addressed the theme and assessed the response to systemic corticosteroids. Only eight original articles specifically analyzed the response to corticosteroids after 14 days of administration of prednisolone and / or after intramuscular triancinolone. The outcomes utilized were not uniform and, in most of the studies, there was no normalization of symptoms and the majority did not demonstrate normalization in VEF₁, while three of them assessed VEF₁ variation after the administration of a short acting bronchodilator. Four studies assessed the changing values of fractional exhaled nitric oxide and there was a decrease in values in two studies only. Just one study assessed cellularity in sputum after the administration of systemic corticosteroids, and it found that 88.2% of patients showed eosinophil percentages normalization. **Conclusions:** Complete response to systemic corticosteroids in children and adolescents with severe asthma is rare and little studied, and there is a need to standardize the definition of parameters to be used in assessing this response, making more studies necessary.

Keywords: Severe asthma. Therapeutic response. Treatment failures. Spirometry. Nitric oxide. Sputum.

INTRODUÇÃO

A maioria das crianças e adolescentes com asma obtém o controle de seus sintomas com baixas doses de corticoide inalatório, desde que corretamente utilizados e com boa adesão, porém cerca de 5% não se controlam e necessitam de doses elevadas associadas ou não a outros medicamentos controladores¹⁻⁵. Esses pacientes têm elevada morbidade, comprometimento da qualidade de vida, maior dispêndio de recursos e possibilidade de óbitos precoces⁶.

A despeito dos efeitos adversos e de uma resposta clínica incompleta, muitos desses pacientes continuam utilizando corticoide inalatório em altas doses ou de forma sistêmica, conforme preconizado pelas estratégias de tratamento baseadas nos níveis de controle da doença⁷⁻¹¹. Acredita-se que esses pacientes sejam candidatos às novas alternativas terapêuticas, portanto, é importante compreender quais são os mecanismos envolvidos nessa aparente resistência ao corticoide^{6,12}.

A resistência ao corticoide sistêmico na asma foi primeiramente descrita em 1968, por Schuwartz *et al.*, em seis pacientes adultos. Esses autores descreveram de forma pioneira que a eosinopenia periférica que se esperava não ocorreu após administração de corticoide injetável, reforçando a impressão clínica de que aqueles pacientes pudessem apresentar relativa resistência ao corticoide sistêmico¹³.

A resistência primária ao esteroide é rara¹⁴, porém ela pode resultar de fatores externos como a exposição ao tabagismo. Isso foi demonstrado em estudo recente que avaliou os mecanismos moleculares do estresse oxidativo nas células das vias aéreas de crianças com asma grave expostas ao tabagismo passivo¹⁵. Independentemente de quais os parâmetros utilizados na avaliação da resposta ao corticoide, sejam eles clínicos, funcionais ou baseados em marcadores do processo inflamatório, essa resposta pode ser classificada em total, parcial ou ausente¹⁶. Deve-se destacar que nessas duas últimas situações o aumento nas doses de corticoides provavelmente não seria uma estratégia adequada¹⁷.

Em Pediatria a avaliação da resposta ao corticoide sistêmico é extrapolada de estudos envolvendo adultos e é pouco investigada, além de não estar uniformemente definida² no que diz respeito a quais parâmetros devem ser

utilizados, como a dose, o tempo e a via de administração do corticoide sistêmico¹⁸.

Os estudos publicados nos últimos 15 anos em crianças e adolescentes e que foram revisados neste trabalho utilizaram como desfechos os parâmetros clínicos, a função pulmonar e o padrão inflamatório das vias aéreas, este obtido de forma invasiva a partir da análise da celularidade em biópsias bronquiais e/ou lavado broncoalveolar ou de forma não invasiva por meio da avaliação da celularidade do escarro induzido e da fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO). Entretanto, as vantagens, as limitações, o custo-benefício e a possível validade de um método sobre outro ainda não estão claros¹⁹.

A literatura é escassa em publicações que avaliaram o tema. O objetivo deste estudo é revisar e discutir a resposta ao corticoide sistêmico em crianças e adolescentes com asma grave com ênfase nos parâmetros clínicos, funcionais, da celularidade do escarro induzido e da FeNO.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa bibliográfica foi direcionada para textos publicados entre 2000 e 2014 nos idiomas inglês, espanhol ou português, relacionados à temática “resposta ao corticoide sistêmico em crianças e adolescentes com asma grave de difícil tratamento”. A busca pelas referências foi realizada pelo *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) nos portais Publicações Médicas do *National Center for Biotechnology Information* (PubMed–NCBI), Biblioteca Virtual em Saude (BVS) e *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE) e também pelo Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Biblioteca COCHRANE na BVS. Para todas as estratégias de busca, na ausência de descritores exatos foram utilizados termos sinônimos.

Na primeira estratégia pela PubMed foram encontradas apenas 20 referências quando utilizados os descritores e/ou termos sinônimos: ("Asthma") AND ("Severity of Illness Index" OR "Illness Index Severities" OR problematic OR severe OR "Difficult to treat" OR "difficult to control" OR refractory OR difficult) OR ("Glucocorticoids" OR Glucocorticoid OR "Treatment Failure" OR "Therapeutic

response" OR "Treatment Failures" OR "Drug Resistance" OR "Glucocorticoid resistant asthma" OR "Glucocorticoid insensitivity" OR "Steroid-resistant"). Como essa estratégia foi restrita, outras foram acrescentadas abrangendo desfechos comumente utilizados em estudos relacionados ao tema, como a espirometria e os marcadores do processo inflamatório.

A segunda estratégia relacionou 406 referências ao utilizar a combinação dos descritores e/ou termos sinônimos: (*"Asthma"*) AND (*"Severity of Illness Index" OR "Illness Index Severities" OR problematic OR severe OR "Difficult to treat" OR "difficult to control" OR refractory OR difficult*) AND (*"Spirometry" OR Spirometric OR spirometry*).

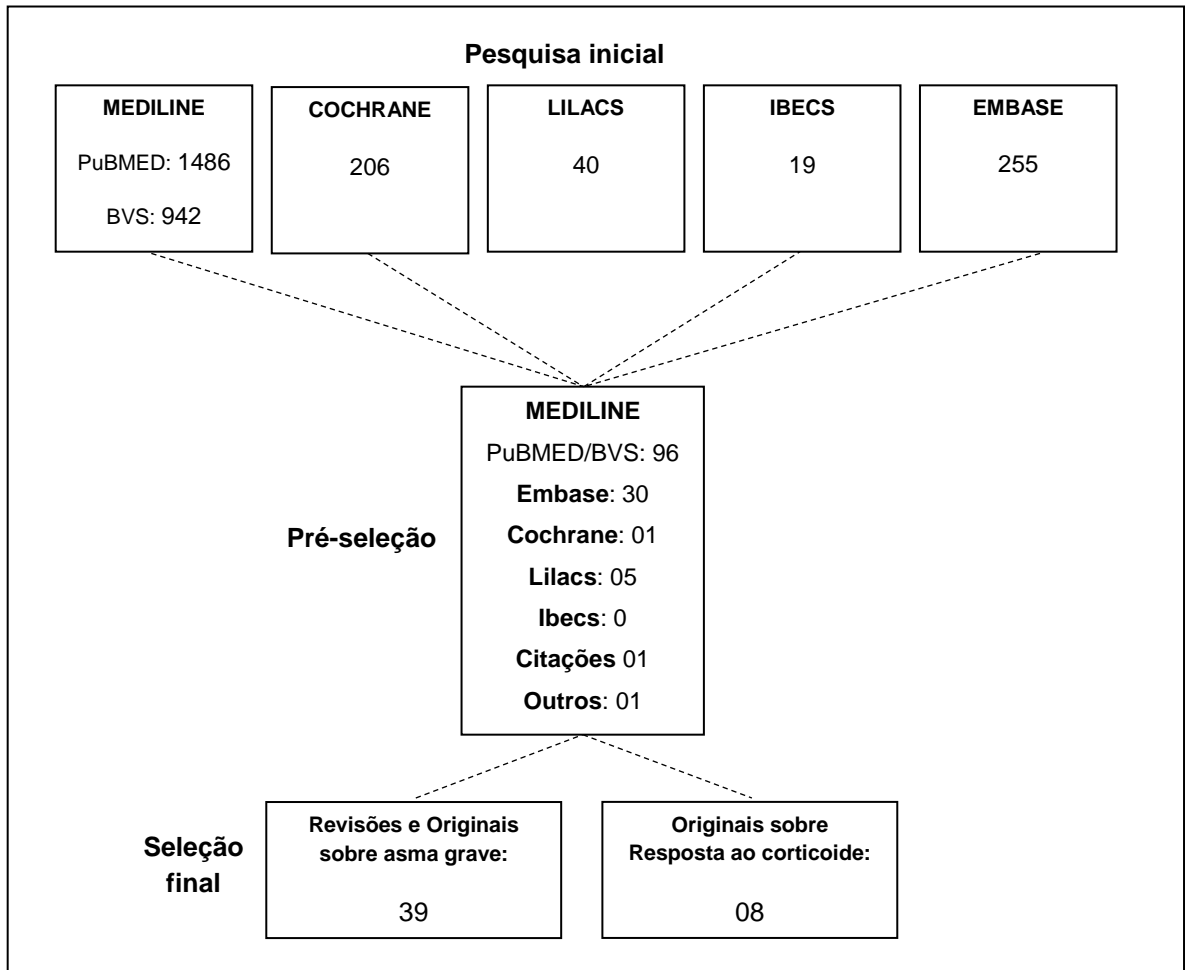
Os descritores e/ou termos sinônimos (*"Biological Markers" OR "Nitric Oxide" OR "Eosinophilia" OR "Eosinophils" OR "Pulmonary Eosinophilia" OR "Neutrophils" OR "Sputum" OR Biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biologic Markers" OR Eosinophilia OR Eosinophil OR Neutrophil OR Sputum OR "Pulmonary Eosinophilia"*) foram combinados em uma terceira estratégia que resultou em mais 751 referências. A soma das três definiu uma quarta estratégia mais ampla, que listou o total de 1.486 referências.

A mesma estratégia ampliada foi utilizada no portal BVS; e pelo MEDLINE foram encontradas 942 referências, 40 pelo LILACS, 19 pelo IBICS e 206 pela COCHRANE. Por fim, retornaram 255 referências pela EMBASE.

Todas as referências foram listadas por título e resumo e avaliadas em uma fase de pré-seleção na qual foram descartados os artigos que não se referiam à asma grave e aqueles que se referiam à asma aguda grave. Nessa pré-seleção foram selecionados 96 resumos pela MEDLINE (PUBMED e BVS) e mais 30 pela EMBASE, um na COCHRANE e cinco no LILACS. Entre esses, alguns foram escolhidos por se tratar de asma grave, espirometria e marcadores do processo inflamatório, necessários à contextualização do tema. Foram descartadas publicações em duplicidade, restando ao final 47, entre eles sete dos oito artigos originais analisados. Nas citações de um desses foi encontrado o oitavo artigo original e um de 1968, que foi incluído devido à sua importância histórica.

A Figura 1 mostra as estratégias de busca e o processo de seleção dos oito artigos originais. Seis são procedentes do mesmo grupo de pesquisadores ingleses e os dois restantes também procedentes da Inglaterra.

FIGURA 1 – Estratégia de seleção bibliográfica



Parâmetros utilizados na avaliação da resposta ao corticoide

Parâmetros clínicos

Parâmetros clínicos, entre eles os sintomas diurnos ou noturnos, limitação às atividades físicas e utilização de medicação de alívio, são utilizados pelos consensos na avaliação do grau e controle da asma^{10,11,19} e entram também nos critérios de avaliação da resposta ao corticoide^{17,20-24}. Além do relato de sintomas, é crescente a utilização de questionários para avaliar o nível de controle clínico da doença. E um desses, o *Asthma Control Test* (ACT), o paciente responde cinco perguntas de simples entendimento, cada qual com cinco opções de respostas diretas que, quando somadas, atingem escore máximo de 25 pontos, sendo 20 a pontuação atingida pelos pacientes controlados^{25,26}. O ACT já foi validado em outros idiomas, inclusive em português, para ser utilizado no Brasil em pacientes pediátricos com idade superior a 12 anos²⁷. Nos menores de 12 anos a utilização

do *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT) tem sido proposta. O C-ACT é um questionário composto de sete questões que são respondidas uma parte pela criança e outra pelo cuidador, somando o total de 27 pontos, sendo 19 o ponto de corte para definir o controle^{28,29}. Apesar de largamente utilizados na avaliação clínica da asma, não foi encontrado algum estudo que utilize o ACT ou o C-ACT como desfecho para avaliar resposta ao corticoide na asma grave.

Função pulmonar

Na asma grave, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pode ser normal ou refletir distúrbio ventilatório obstrutivo leve, moderado ou grave e com resposta variável ao broncodilatador²⁴. Para avaliação da resposta ao corticoide, além da mensuração do VEF₁ e da capacidade vital forçada (CVF), os estudos aqui analisados utilizaram o pico do fluxo expiratório (PFE) e a broncoprovocação a partir da mensuração do PD20 após inalação de metacolina. Nenhum estudo utilizou VEF₁/ CVF como parâmetro de avaliação^{17,20-24,30,31}.

Fração exalada do Óxido Nítrico

A medida da FeNO, por sua vez, oferece vantagens por não ser invasiva e quantificar e avaliar indiretamente a inflamação eosinofílica, mas sua utilidade para o acompanhamento clínico da asma é pouco evidente^{32,33}.

Pacientes asmáticos com níveis mais elevados da FeNO (superiores a 35 ppb) podem apresentar expressiva hiper-reatividade brônquica, alta prevalência do padrão inflamatório eosinofílico no escarro e mais evidência de atopia, porém nesses é menor a percepção dos seus próprios sintomas. Nos pacientes com asma grave os níveis elevados da FeNO correlacionam-se com o elevado grau de obstrução das vias aéreas e de hiperinsuflação pulmonar^{34,35}.

A FeNO elevada tem sido encontrada em pacientes com asma leve ainda não tratada pelo corticoide inalado³⁶; e em pacientes com asma moderada reduz com o tratamento, elevando-se com redução na dose de corticoide³⁷.

Na asma grave permanece elevada em alguns pacientes, mesmo após tratamento com corticoide oral²⁰. Assim como é controversa sua utilização na avaliação do nível de controle clínico em relação ao seguimento tradicional, também foi controversa quando utilizada na avaliação da resposta ao corticoide^{17,20,23,24}.

Escarro induzido

O escarro obtido por meio da indução com solução salina hipertônica a 4% após processamento específico pode contribuir com informações importantes do padrão inflamatório na asma. Tem-se mostrado um método seguro e sem efeitos adversos, podendo chegar a uma taxa de sucesso de cerca de 70%^{30,38,39}.

Ao contrário da FeNO, sua obtenção é mais laboriosa, pois prescinde de indução, coleta e análise do material³⁵. Além disso, o padrão de celularidade avaliado pelo escarro pode modificar-se com o tempo, principalmente em crianças e adolescentes. A celularidade no escarro induzido reflete a inflamação luminal que pode não ter correlação com a inflamação distal das vias aéreas ou com a celularidade da parede brônquica⁴⁰. Em crianças com asma grave a correlação entre eosinofilia no escarro e a FeNO é controversa e os dois parâmetros mostraram discordância em até 47% dos pacientes⁴¹.

A utilização do escarro induzido em centros especializados atualmente é preconizada pela versão 2014 do *Global Initiative for Asthma* (GINA), que orienta elevar a dose de corticoide inalado na presença de eosinofilia, independentemente do nível de controle dos sintomas⁴². O escarro induzido como parâmetro de avaliação da resposta ao corticoide foi utilizado em apenas um dos estudos analisados²².

Duração e dose do corticoide sistêmico

Para avaliação da resposta ao corticoide recomenda-se atualmente a utilização de pelo menos duas semanas de corticoide sistêmico, porém essa resposta não é dose-dependente. Sugere-se a utilização da prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia (no máximo 30 mg) e até a utilização de uma dose mais baixa na segunda semana¹⁸.

Os estudos avaliados nessa revisão utilizaram a dose de 40 mg de prednisolona pelo período de 14 dias ou a dose única de 60 e 80 mg de triancinolona injetável, como uma alternativa para se evitar problemas com adesão ao corticoide sistêmico^{17,20-24,30,31}.

Avaliação da adesão ao corticoide

As dosagens séricas do cortisol basal e da prednisolona sérica foram utilizadas em alguns dos estudos com o objetivo de avaliar a adesão ao curso de

corticoide sistêmico. Os autores que utilizaram uma amostra única do cortisol basal preconizam que a redução para valores inferiores a 100 nMol refletiria adesão adequada ao corticoide sistêmico administrado^{17,21,22,24}. Nenhum desses estudos avaliou o cortisol basal antes e após utilização do corticoide sistêmico e aqueles que defendem a utilização da triancinolona injetável indicam como limitação do cortisol basal o fato de definir somente a não adesão completa, portanto uma adesão parcial ao corticoide não poderia ser determinada pela dosagem sérica nem do cortisol basal nem da prednisolona³⁰.

A prednisolona sérica, por sua vez, somente detecta a medicação utilizada até 24 horas antes da dosagem, pois o *clearance* completo da droga ocorre nesse tempo. Assim, como já mencionado, não seria capaz de definir adesões parciais com falhas no início ou durante o período utilizado⁴³.

O cortisol salivar ainda não foi utilizado para avaliar a adesão na resposta ao corticoide, porém em estudo recente foi demonstrado que em crianças asmáticas que utilizavam altas doses de corticoide inalatório (superiores a 800 mcg de budesonida) os níveis de cortisol salivar eram até 50% mais baixos que o valor de referência máximo para amostras coletadas pela manhã (8,9 nmol/L). Foi encontrada significativa diferença entre esses pacientes quando comparados a crianças que não utilizavam ou que ingeriam baixas doses. O método é prático, não invasivo e não sofre influência da ansiedade gerada pela punção venosa necessária na dosagem do cortisol sérico e além do mais tem correlação com o cortisol sérico⁴⁴⁻⁴⁷.

Resposta ao corticoide sistêmico

Em Pediatria recomenda-se a utilização conjunta dos seguintes parâmetros para avaliação da resposta ao corticoide sistêmico⁴⁰:

- a) resposta clínica: ACT com pontuação superior ou igual a 20 ou elevação de 50% do valor anterior.
- b) resposta dos valores do VEF₁ para superiores ou iguais a 80% ou elevação de 15%.
- c) resposta do VEF₁ após broncodilatador inferior ou igual a 10%.
- d) resposta da FeNO: redução para valores inferiores a 24 ppb
- e) percentual de eosinófilos no escarro induzido: redução para percentuais inferiores a 2,5%.

Resposta completa ao corticoide sistêmico só pode ser considerada pela normalização de todos os parâmetros supracitados; resposta parcial quando somente um ou mais parâmetros se normalizam; e a ausência de resposta quando nenhum dos parâmetros melhora⁴⁰.

RESULTADOS

O Quadro 1 demonstra os resultados dos estudos avaliados.

QUADRO 1 - Comparação de estudos sobre a resposta ao corticoide na asma grave em crianças e adolescentes

Autor / Local / Data	N	Idade	Desfechos após corticoide sistêmico				
			Sintomas	VEF ₁ basal	VEF ₁ pós.BD	FeNO	Eosinófilos no escarro
Payne <i>et al.</i> ¹⁷ Royal Brompton (2001)	26	11,9	Assintomáticos 26,9%	↑ ≥ 15% 26,9%	N/D	↓ 57,7% ↑ 34,6%	N/D
Payne <i>et al.</i> ²⁰ Royal Brompton (2001)	23	11,7	Assintomáticos 23,8%	↑ 6% mediana	N/D	↓ 17,4% ↑ 26,1%	N/D
Payne <i>et al.</i> ²¹ Royal Brompton (2004)	36	13	Assintomático 30,6%	< 80% 30,6%	N/D	N/D	N/D
Lex <i>et al.</i> ³⁰ Royal Brompton (2004)	22	11,6	N/D	↑ >9% 73,7%	↑ > 9% BD 38,1%	N/D	N/D
Lex <i>et al.</i> ²² Royal Brompton (2007)	17	13	↓ Sintomas 41,2%	↑ >9% 76,5%	↑ > 9% BD 40,0%	N/D	↓ <1% 88,2%
Bossley <i>et al.</i> ²⁴ Royal Brompton (2009)	57	11,8	Assintomáticos 49,3%	VEF ₁ Normal 47%	↑ ≥ 12% BD 43,8%	↑ 25% (N)75%	N/D
Ranganathan <i>et al.</i> ³¹ Royal London (2001)	17	9,5	N/D	VEF ₁ Normal 41,2%	N/D	N/D	N/D
Panickar <i>et al.</i> ²³ Leicester(2007)	7	12-16	↓ Sintomas 100%	↑ VEF1 N/S	N/D	↓ 100%	N/D

Observa-se que os estudos são heterogêneos quanto aos parâmetros de avaliação à resposta ao corticoide sistêmico e nenhum deles utiliza todos os parâmetros atualmente preconizados (ACT, VEF₁, resposta ao broncodilatador, redução da FeNO e do percentual de eosinófilos no escarro induzido).

Com o objetivo de avaliar a correlação entre FeNO e inflamação eosinofílica da mucosa brônquica, em crianças e adolescentes com asma grave após utilização de 14 dias de corticoide oral, pesquisadores encontraram correlação positiva entre as duas ($r= 0,54$, $p= 0,03$)¹⁷. Esses sugeriram que a FeNO poderia ser ter seu papel na monitorização clínica, principalmente em pacientes com sintomas persistentes, nos quais decisões por outros tratamentos alternativos deveriam ser consideradas. Levantaram, ainda, importantes considerações de que um pequeno grupo de pacientes com sintomas persistentes apresentou pouca ou nenhuma evidência de inflamação eosinofílica, sugerindo que a hiper-reatividade brônquica não inflamatória ou a redução no calibre da via aérea poderiam ser responsáveis pela persistência de sintomas. Uma minoria (26,9%) permaneceu assintomática, o mesmo percentual elevou o VEF₁ em 15% e metade dos pacientes mantiveram o VEF₁ menor que 80% após o uso do corticoide sistêmico. O percentual de pacientes que reduziu a FeNO foi superior aos que a elevaram (57,7% contra 34,6%). O estudo não utilizou o ACT nem o escarro induzido como desfecho¹⁷.

O mesmo grupo de pesquisadores ingleses publicou outro estudo com a hipótese de que a persistência dos sintomas em crianças que utilizavam altas doses de corticoide inalado poderia ser causada pela inflamação persistente das vias aéreas mensurada pelos valores da FeNO, e a resposta clínica à prednisolona poderia ser refletida por uma queda nos valores da FeNO²⁰. Foram identificados dois grupos de pacientes, o primeiro deles com persistência dos sintomas e manutenção dos níveis elevados de FeNO, identificando inflamação resistente ao corticoide, e outro com persistência dos sintomas e valores normais da FeNO. Esses resultados sugeriram a existência de diferentes fenótipos na asma grave²⁰.

Em 2004 o mesmo grupo objetivou avaliar a resposta clínica a partir do VEF₁, da FeNO e do padrão inflamatório com base em fragmentos de biópsia brônquica após curso de corticoide sistêmico; 15 pacientes (57,6%) permaneceram com sintomas diários contra 30,6% que se tornaram

assintomáticos. A limitação persistente ao fluxo aéreo ($VEF_1 < 80\%$) foi detectada em 30,6% dos pacientes. Os autores concluíram que crianças e adolescentes com asma grave e com limitação persistente ao fluxo aéreo após curso de corticoide sistêmico têm maior concentração de linfócitos T CD4+ em amostras obtidas por meio de biópsias endobronquiais²¹.

No ano seguinte o grupo inglês propôs avaliar se a administração de prednisolona elevaria o VEF_1 pós-BD a determinado valor considerado meta e se esse valor se manteria em avaliações subsequentes durante um ano. De 22 pacientes, quatro (18%) mostraram aumento de 9% do VEF_1 acima da meta. A FeNO foi avaliada somente após o curso de prednisolona e registrou 6,6 ppb (5,4-14,1) sem diferença entre os que atingiram ou não a meta do VEF_1 . Assim como a FeNO, a biópsia endobrônquica somente foi realizada após o uso da prednisolona e os pacientes que atingiram a meta de VEF_1 tinham mais eosinófilos na amostras (12,4 contra 1,4 células/mm² ; $p=0,018$). Os autores constataram que duas semanas de corticoide oral necessariamente não predizem o melhor valor de VEF_1 no ano subsequente. Sugeriram também que as definições de limitação ao fluxo aéreo deveriam ser revistas de forma regular, portanto, a duração ideal de curso de corticoide para avaliar a resposta ao corticoide é desconhecida e pode variar entre indivíduos, dependendo da gravidade da asma de cada um³⁰.

Em 2007, ainda o mesmo grupo do *Royal Brompton Hospital* conduziu um estudo com o objetivo de avaliar se pacientes com eosinofilia no escarro induzido e sintomas persistentes após corticoide sistêmico poderiam se beneficiar da elevação nas doses de corticoide inalado em relação a pacientes sem eosinofilia no escarro. Foram analisados 17 pacientes antes e após corticoide sistêmico. Desses, 47,1% eram eosinofílicos e os demais não eosinofílicos. Após o uso do corticoide os benefícios clínicos foram observados nos pacientes em termos de melhora do VEF_1 (76,5%) e/ou melhora dos sintomas, porém não houve diferença significativa entre os dois grupos. No grupo eosinofílico houve aumento de 16% no VEF_1 basal contra 12,5% no não eosinofílico, também sem diferença significativa. A mediana do percentual de eosinófilos no escarro caiu de 17,5% para zero nos eosinofílicos ($p=0,054$) e não houve mudança nos não eosinofílicos, ademais 88,2% dos pacientes mantiveram os eosinófilos abaixo de 1% pós-corticoide. Esse estudo concluiu que crianças com asma grave podem responder às altas doses de corticoide mesmo na ausência de eosinofilia no escarro,

sugerindo que a avaliação da resposta ao corticoide seja indicada em todos os casos²².

Corroborando a excelência do grupo inglês que foi apresentada nos parágrafos anteriores, outra publicação dessa coorte prospectiva de crianças e adolescentes com asma grave teve como objetivo descrever os preditores da resposta ao corticoide. Foram analisados os sintomas, a normalização da espirometria, a normalização da FeNO e resposta do VEF₁ ao broncodilatador <12%. De 57 pacientes avaliados, 15,7% tiveram a resposta completa, em 82,5% a resposta foi parcial e somente um paciente não respondeu ao corticoide. A conclusão foi de que a resposta completa ao corticoide é rara²⁴.

Em outro estudo também de origem inglesa foram avaliados retrospectivamente 17 pacientes que receberam prednisolona oral durante duas semanas. O critério utilizado para definir a resposta ao corticoide sistêmico foi o aumento de 15% no VEF₁ basal. Foram considerados responsivos ao corticoide sete pacientes (41,2%); e os demais não responsivos. Entre os responsivos, 42,8% tinham obstrução fixa de vias aéreas. Os sintomas, a FeNO e o escarro induzido não foram avaliados no estudo³¹.

Outra análise retrospectiva, dessa vez realizada por pesquisadores da Universidade Leicester numa amostra composta de sete crianças com asma de difícil tratamento, avaliou sintomas clínicos, valores do VEF₁ e da FeNO. Foram encontradas reduções significativas nos sintomas clínicos e na FeNO em todos os pacientes nas semanas que sucederam a aplicação de triancinolona. Os sintomas melhoraram já na semana seguinte à aplicação ($p < 0,01$). Os valores médios da FeNO reduziram de 97,4 ppb para 28,9 ppb ($p < 0,01$). Não ocorreram mudanças significativas no VEF₁ e na CVF. Três crianças foram definidas no pré-tratamento como não eosinofílicas. O estudo concluiu que em crianças com asma de difícil tratamento a aplicação de triancinolona injetável reduz os sintomas e a FeNO por até quatro semanas, sugerindo que a triancinolona possa ser efetiva como anti-inflamatório no tratamento de crianças com asma grave, inclusive na não eosinofílica²³.

CONCLUSÃO

Esta revisão demonstrou que a literatura é escassa de estudos que avaliaram a resposta ao corticoide na asma grave pediátrica quanto aos parâmetros clínicos, funcionais, da celularidade do escarro e da fração exalada do Óxido Nítrico. Dos oito estudos dois são retrospectivos, com consequentes limitações metodológicas. Os prospectivos, em sua maioria, avaliaram, com desfechos diferentes, a mesma coorte de pacientes de forma evolutiva na última década.

Os resultados encontrados ressaltaram a heterogeneidade na resposta ao corticoide sistêmico em crianças e adolescentes com asma grave e a raridade da resposta completa. Nenhum estudo avaliou de forma integral todos os parâmetros sugeridos. Há necessidade de uniformização dos critérios para a avaliação da resposta ao corticoide sistêmico na asma grave. São necessários novos estudos prospectivos que possam contribuir para uma melhor compreensão dos fenótipos da asma grave, como também para melhor definição de estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7:190-195.
2. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, Benedictis FM, De Jongste JC, *et al*. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2011; 37:432-440.
3. Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:116-123.
4. Benedict FM, Bush A. Problematic severe Asthma in children: The Pandora's Box. *Europ Respir Dis*. 2011; 7:91-6.
5. Bush A, Saglani S, Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010; 376:814-25.
6. Hedlin G, Benedictis FM, Bush A. Problematic severe asthma. *Eur Respir Monogr*. 2012; 56:22-39.
7. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, de Benedictis F, Lodrup-Carlsen K, Wilson N. Severe childhood asthma: a common international approach? 2008; 372[9643]:1019-21.

8. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:926-38.
9. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11:115-121.
10. Global Initiative for Asthma (GINA-2012). Workshop Report, Global strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
11. Cruz AA, Fernandes ALG, Pizzichini E, Fiterman J, Pereira LFF, Jones M, *et al.* Diretrizes para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2012. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(supl.1):S1-S46BTPS.
12. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, Benedictis F, *et al.* Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J.* 2011; 38:947-958.
13. Schwartz HJ. Steroid resistance in bronchial Asthma. *Ann Intern Med.* 1968; 69:493-9.
14. Payne DNR, Hubbard M, McKenzie SA. Corticosteroid unresponsiveness in Asthma: primary or acquired? *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25:59-61.
15. Kobayashi Y, Bossley C, Gupta A, Akashi K, Tsartsali L, Mercado N, *et al.* Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest.* 2014; 145(2):305-12.
16. Bush A, Fleming L. Phenotypes of refractory-severe asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12:177-181.
17. Payne DNR, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled Nitric Oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1376-1381.
18. Yim RP, Koumbourlis AC. Steroid-resistant asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2012; 13:172-176.
19. Andrade CR, Chatkin JM, Camargos PA. Assessing clinical and spirometric control and the intensity of the inflammatory process in asthma. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(2):93-100.
20. Payne DNR, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax.* 2001; 56:345-350.

21. Payne DNR, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A, *et al.* Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004; 59:862-869.
22. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, Zacharasiewicz A, Erin E, Hansel TT, *et al.* Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma *Ped Pulm.* 2007; 42:298-30.
23. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42:573-578.
24. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DNR, Wilson N, Tsartsali L, *et al.* Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J.* 2009; 34:1052-9.
25. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, *et al.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:59-65.
26. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:549-56.
27. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Jr A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: Validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010; 36:159-166.
28. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:817-25.
29. Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, Ostrom NK, Chipps BE, Rosa K. The Childhood Asthma Control Test*: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:267-73.
30. Lex C, Payne DNR, Zacharasiewicz A, Li AM, Nicholson AG, Wilson NM, *et al.* Is a two-week trial of oral prednisolone predictive of target lung function in pediatric Asthma? *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39:521-27.
31. Ranganathan SC, Payne DNR, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult Asthma: Defining the problems. *Pediatric Pulmonol.* 2001; 31:114-120.
32. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on Exhaled Nitric Oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (2):CD006340.

33. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, *et al.* Management of asthma based on exhaled nitric oxide... inner-city adolescents and young adults. *Lancet*. 2008; 372:1065-72.
34. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, *et al.* An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications *Am J Respir Crit Care Med* 2011. 184; 602-15.
35. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(4):740-50.
36. Kharitonov AS, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinedourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-135.
37. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1996; 9:196-201.
38. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, *et al.* Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37:19s-23s.
39. Palomino AL, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes Mdo P, Rodrigues JC. [Induced sputum in children and adolescents with asthma: safety, clinical applicability and inflammatory cells aspects in stable patients and during exacerbation]. *J Pediatr*. 2005; 81(3):216-24.
40. Bush A, Fleming L. Phenotypes of refractory-severe asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2011; 12:177-181.
41. Fleming L, Tsartsali D, Wilson N, Regamey N, Bossley C, Bush A. Discordance between sputum eosinophils and exhaled nitric oxide in children with asthma. *Thorax*. 2008; 63 [Suppl VII]: A34.
42. Global Initiative for Asthma (GINA-2014). Workshop Report, Global strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
43. Rose JQ, Nickelsen JA, Ellis EF, Middleton Jr E, Jusko WJ. Prednisolone disposition in steroid-dependent asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 67:188-193.
44. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Burney P, Lodrup Carlsen KC. Reduced basal salivary cortisol in children with asthma and allergic rhinitis. *Acta Paediatr*. 2010; 99:1705-1711.

45. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta*.1981; 110:245-253.
46. Nelson HS, Stricker W, Casale TB, Raff H, Fourre JA, Aron DC, Newman KB. A comparison of methods for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(3):319-26.
47. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav*. 2007; 90(1):43-53.

ARTIGO ORIGINAL 1: PHENOTYPES OF SEVERE ASTHMA AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN BRAZIL: A PROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT

Background: The morbidity associated with severe uncontrolled asthma is disproportionately higher in low- and middle-income countries than in high-income countries. The aim of this study was to describe the phenotypic characteristics of difficult-to-treat severe asthma and treatment-resistant severe asthma in a sample of children and adolescents in Brazil.

Methods: This was a prospective study, conducted between 2010 and 2014, following 61 patients (6–18 years of age) who had been diagnosed with severe uncontrolled asthma. The patients were classified and managed in accordance with the World Health Organization asthma follow-up protocol, which calls for re-evaluations of the diagnosis, level of control (functional and clinical), comorbidities, inhaler technique, and environmental factors, together with adjustment of the treatment to achieve a target level of control. We assessed pulmonary function, measured fractional exhaled nitric oxide, and performed sputum cytology. After the target rate of $\geq 80\%$ adherence to inhaled corticosteroid treatment had been reached and all of the re-evaluations had been performed, the patients incorrectly diagnosed with severe uncontrolled asthma were excluded and the remaining patients were classified as having treatment-resistant or difficult-to-treat severe asthma.

Results: We found that, of the 61 patients evaluated, 10 had been misdiagnosed (i.e., they did not have asthma), 15 had moderate asthma, and 36 had severe uncontrolled asthma. Among those 36 patients, the asthma was classified as treatment-resistant in 20 (55.6%) and as difficult-to-treat in 16 (44.4%). In comparison with the patients with difficult-to-treat severe asthma, those with treatment-resistant severe asthma showed a higher median level of fractional exhaled nitric oxide (40 ppb vs. 12 ppb; $P < 0.037$) and a lower median forced expiratory volume in one second (61% vs. 87%; $P < 0.001$).

Conclusions: Although patients with treatment-resistant severe asthma cannot always be distinguished from those with difficult-to-treat severe asthma on the basis of baseline clinical characteristics, reduced airflow and elevated fractional exhaled nitric oxide are factors that could distinguish the two groups. Patients diagnosed with severe uncontrolled asthma should be re-evaluated on a regular basis, in order to exclude other diagnoses, to reduce exacerbations, and to identify patients with persistent airflow limitation.

Keywords: Refractory severe asthma, Difficult-to-treat asthma, Inflammatory biomarkers, Fractional exhaled nitric oxide, Sputum

Introduction

Severe uncontrolled asthma comprises three categories [1]: untreated severe asthma; difficult-to-treat severe asthma; and treatment-resistant severe asthma. Those categories differ in terms of their connotation in the context of public health, as well as in terms of the challenges they pose. Failure to achieve and maintain asthma control can increase the risk and frequency of exacerbations, as well as increasing the risk of asthma-related death. Individuals with uncontrolled asthma are also more likely to have adverse reactions to asthma medications and to develop chronic morbidity, such as impaired pulmonary function. In children with uncontrolled asthma, lung growth can also be impaired [1].

Patients with severe uncontrolled asthma should be evaluated carefully. The evaluation of such patients should include the differential diagnosis of their symptoms, the determination of their access to medications, and the identification of potentially reversible risk factors (comorbidities, inefficient inhaler technique, poor adherence to the treatment regimen, and asthma triggers in the environment). In addition, attempts should be made to determine whether the use of maintenance medications is optimal [1-3]. The objective of such evaluations is to distinguish patients with treatment-resistant severe asthma, in whom the symptoms remain uncontrolled despite the highest level of recommended treatment or control can be maintained only with the highest level of recommended treatment, from those with difficult-to-treat severe asthma, in whom control can be achieved after the removal of reversible risk factors [1]. It is important to make the distinction between treatment-resistant severe asthma and difficult-to-treat severe asthma, in order to avoid unnecessary invasive procedures, minimize adverse

effects of asthma medications, and hold down health care costs, given that asthma control is possible in patients with difficult-to-treat severe asthma, whereas those with treatment-resistant severe asthma are candidates for clinical trials of other treatment strategies [1,3].

There have been few studies aimed at distinguishing between difficult-to-treat severe asthma and treatment-resistant severe asthma in children and adolescents. Studies conducted in high-income countries have reported inconsistent findings [4,5]. Some authors have suggested that patients with difficult-to-treat severe asthma show better baseline pulmonary function and lower fractional exhaled nitric oxide (FeNO) than do those with treatment-resistant severe asthma [4]. In contrast, others have found that neither FeNO nor forced expiratory volume in one second (FEV₁) discriminate between those two phenotypes of severe uncontrolled asthma [5].

According to data from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood [6], the prevalence of asthma among 13- to 14-year-olds in Brazil is approximately 20%. The morbidity associated with severe uncontrolled asthma is disproportionately higher in low- and middle-income countries (LMICs) than in high-income countries [1, 7], which calls attention to the need for studies aimed at identifying strategies for reducing asthma-related morbidity in LMICs. A group of experts assembled by the World Health Organization (WHO) has proposed a protocol for severe asthma follow-up and intervention, which defines three categories of severe uncontrolled asthma [1]. The objective of the present study was to describe the phenotypes of severe uncontrolled asthma in a sample of children and adolescents in Brazil.

Methods

This was a prospective study conducted between June 2010 and May 2014 at a referral center for severe asthma, the Multidisciplinary Center for Difficult-to-Control Asthma of the Federal University of Minas Gerais *Hospital das Clínicas* located in the city of Belo Horizonte, in southeastern Brazil. The center, which operates under the auspices of the Belo Horizonte Municipal “Wheezy Child” Program [8], serves an area in which most families are of low socioeconomic status, providing them with asthma medications and spacers for inhalers, all at no cost to the families. Children and adolescents with asthma are referred from primary care physicians to pediatric pulmonologists, who in turn refer them to our facility. Consequently, the patients evaluated in this study all suffered from asthma that could not be controlled in primary or secondary care. We defined a diagnosis of severe uncontrolled asthma as described by the WHO [1]: “Uncontrolled asthma which can result in risk of frequent severe exacerbations (or death) and/or adverse reactions to medications and/or chronic morbidity (including impaired lung function or reduced lung growth in children).”

Severe exacerbations were defined as those that required the use of systemic corticosteroids, unscheduled visits to the emergency room, or emergency hospital admissions [1].

- The categories, or phenotypes, of severe uncontrolled asthma were defined as follows [1-3]: untreated severe asthma—asthma for which the treatment is not appropriate to the degree of severity
- difficult-to-treat severe asthma—asthma in which a lack of control or partial control is attributed to other factors (lack of access to asthma medications,

poor adherence to treatment, incorrect inhaler technique, exposure to tobacco smoke, exposure to allergens in the environment, and psychosocial stressors)

- treatment-resistant severe asthma—asthma that is uncontrolled or only partially controlled despite the use of high doses of an inhaled corticosteroid (ICS) in combination with a long-acting β_2 agonist (LABA), with or without the regular or constant use of systemic corticosteroids, or asthma that can be controlled only with such aggressive treatment

Patients

We included all 6- to 18-year-old patients referred to our facility with a suspected diagnosis of severe uncontrolled asthma. Those patients were re-evaluated once every three months at our facility.

Assessments

The patients were evaluated in accordance with the severe asthma follow-up protocol proposed by the WHO consultants, which is designed to characterize the phenotypes of severe uncontrolled asthma [1]. To distinguish between treatment-resistant severe asthma and difficult-to-treat severe asthma [1,2], the WHO protocol includes the following: re-evaluation of the level of asthma control; re-evaluation of the diagnosis; re-evaluation of the factors associated with a lack of control (comorbidities, lack of treatment adherence, incorrect inhaler technique, and environmental factors); and adjustment of the treatment to a level appropriate to the level of control.

Evaluation of the level of asthma control

We evaluated the level of asthma control in accordance with the criteria established by the Global Initiative for Asthma [9], utilizing the following parameters: daytime symptoms; nighttime symptoms; ability to perform physical activities; occurrence of exacerbations; the need for rescue medication; and the FEV₁. We also applied the Asthma Control Test (ACT), on which a score < 20 (out of a maximum of 25) indicates a lack of control [10].

Functional control of asthma was evaluated by spirometry (Spirobank[®] II; MIR, Rome, Italy), in accordance with the recommendations of the American Thoracic Society [11]. Before and after the administration of a bronchodilator (400 µg of albuterol) by pressurized metered-dose inhaler (pMDI), we measured FEV₁, forced vital capacity (FVC), the FEV₁/FVC ratio, and forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity (FEF_{25-75%}). A post-bronchodilator increase in FEV₁ of 200 ml or ≥ 12% was considered significant [12]. All parameters are expressed as a percentage of the predicted value, based on age, gender, and height [12,13].

Confirmation of the diagnosis of the asthma

Patients in whom asthma control was not achieved after their comorbidities had been evaluated and their treatment regimen had been adjusted were submitted to clinical assessment in order to rule out alternative diagnoses [1-3]. When clinically indicated (in 66.7% of the patients), we performed high-resolution computed tomography scans of the chest, with slices during inspiration and expiration. We also determined chloride concentrations in sweat (in all of the patients); monitored esophageal pH (in 38.9%); administered tuberculin skin tests (in all of the patients); conducted immunological testing, determining immunoglobulin levels (in all of the patients), immunophenotyping lymphocytes (in

11.1%), and quantifying the response to vaccine antigens (in all of the patients); and performed bronchoscopy (in 8.3%). In one case, we studied the morphology of the cilia under electron microscopy. When indicated, we also performed cardiological, otorhinolaryngological, and psychiatric evaluations (in 44.4%, 38.9%, and 8.3% of the patients, respectively) [1-3].

Evaluation of associated factors

Allergic rhinitis and allergic sensitization

Diagnoses of persistent allergic rhinitis were re-evaluated in accordance with the criteria of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative [14], which classify allergic rhinitis as persistent or intermittent, as well as grading it as mild, moderate, or severe. Those determinations are made on the basis of one or more of the six signs and symptoms of allergic rhinitis (oropharyngeal pruritus, sneezing, watery rhinorrhea, nasal pruritus, ocular pruritus, and nasal obstruction) being present for four or more days in a week and for more than four consecutive weeks [14]. We also employed an adapted clinical scale for rhinitis [15], which has previously been used in Brazil [16]. Each of the six parameters (nasal pruritus, oropharyngeal pruritus, ocular pruritus, rhinorrhea, sneezing, and nasal obstruction) is scored from 0 (better) to 3 (worse), the maximum possible score therefore being 18.

Allergic sensitization was defined as positivity on a skin prick test (ALK-Abelló, Hørsholm, Denmark). Test results were considered positive when the papule size was 3 mm greater than was that of the negative control. The following allergens were tested: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, cat dander, dog dander, and cockroach allergens (from *Periplaneta americana* and *Blattella germanica*). The

positive and negative controls were histamine and saline solution, respectively [17].

We determined serum levels of total immunoglobulin E with a fluorescence enzyme immunoassay (ImmunoCAP; Phadia, Uppsala, Sweden), using the reference values based on age range [18].

Inhaler technique

Patient inhaler technique was evaluated on the basis of the recommendations for the proper use of pMDIs and dry powder inhalers (DPIs) and was reviewed at every visit. The pMDIs were used with a spacer attached to the mouthpiece [19].

Psychosocial and emotional factors

Patients with anxiety or depressive disorders were identified as outlined in the Global Initiative for Asthma [9]. Those so identified were evaluated and treated by a psychiatrist.

Gastroesophageal reflux disease

Patients with gastroesophageal reflux disease, as evidenced by epigastric pain or heartburn, underwent 24-h pH monitoring and, if necessary, upper gastrointestinal endoscopy [10].

Adherence to treatment

The rate of adherence to treatment with an ICS was obtained by calculating what percentage of the total number of recommended doses during a given period were taken by the patient. To that end, we consulted the dose counters of the

inhalers, counted the empty DPI capsules, and checked those counts against the records of the dates on which the medications were dispensed [1, 8, 20].

Evaluation of the environment

We classified the home environment as uncontrolled when the parents or guardians reported the presence of mold, dust mites, pets, or smoking in the home [2, 9]. Measures aimed at reducing exposure (using washable covers on mattresses, dusting furniture with a damp cloth, keeping pets outside, and prohibiting smoking within the home) were recommended as necessary [21].

Evaluation of sputum cellularity

We induced sputum with an ultrasonic nebulizer (Devilbiss Healthcare, Langen, Germany), in accordance with the recommendations of the European Respiratory Society [22]. Patients with clinical signs and symptoms of infection were exempted from sputum induction. In patients with stable asthma who showed post-bronchodilator values of $FEV_1 \geq 60\%$ of predicted, we used 4.5% hypertonic saline, whereas we used normal saline in those who showed post-bronchodilator values of $FEV_1 < 60\%$. The processing of the induced sputum samples was also performed in accordance with the recommendations of the European Respiratory Society. Samples were considered usable if they contained $\leq 20\%$ squamous cells, showed $\geq 50\%$ cell viability, and had ≥ 400 inflammatory cells [22, 23]. The pattern of cellularity was defined as follows [22, 23]: eosinophilic (when eosinophils accounted for $\geq 2.5\%$ and neutrophils accounted for $\leq 54\%$); neutrophilic (when eosinophils accounted for $< 2.5\%$ and neutrophils accounted for

> 54%); or paucicellular (when eosinophils accounted for < 2.5% and neutrophils accounted for < 54%).

Measurement of FeNO

In all cases, FeNO was measured prior to the spirometry and when the patient was free of upper airway infections. Using a portable analyzer (NIOX MINO; Aerocrine AB, Solna, Sweden), we obtained the FeNO values at an expiratory flow rate of 50 ml/s [24].

Optimizing the treatment

We optimized the treatment in accordance with the level of control [7]. The patients were using DPIs delivering a combination of budesonide and formoterol, either Symbicort (AstraZeneca, Lund, Sweden) or Alenia (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos, Brazil); or DPIs or pMDIs containing fluticasone combined with salmeterol (Seretide; GlaxoSmithKline, Stevenage, UK), montelukaste (Montelair; Aché Laboratórios), oral prednisolone (generic), or omalizumab (Xolair; Novartis Biociências S.A., São Paulo, Brazil).

Statistical analysis

Before and after the interventions recommended by the WHO consultants, we performed comparative analyses using McNemar's test and the Wilcoxon test. In our analysis, we included only those patients who were $\geq 80\%$ adherent to the treatment regimen, dividing them into two groups on the basis of whether or not clinical and functional control of the asthma was achieved [1-3]: difficult-to-treat severe asthma (in which such control was achieved); and treatment-resistant severe asthma (in which it was not). We then evaluated the groups in terms of the baseline characteristics that might differentiate between the two, using the chi-

square test (with Yates' correction or Fisher's exact test), or the Mann-Whitney test, as necessary. The level of statistical significance was set at 5%.

Ethical aspects

The study was approved by the Federal University of Minas Gerais Research Ethics Committee (Protocol no. 149/10). All participating patients or their legal guardians gave written informed consent.

Results

We found that 10 (16.4%) of the 61 patients evaluated had been misdiagnosed (i.e., they did not have asthma), 15 (24.6%) had moderate asthma, and 36 (59.0%) had severe uncontrolled asthma. The alternative diagnoses included bronchiolitis obliterans following an infection (in six patients), cystic fibrosis (in one), primary ciliary dyskinesia (in one), pulmonary tuberculosis (in one), and a sequela of bronchopulmonary dysplasia (in one). Those 36 patients comprised our study sample. Table 1 shows the baseline demographic, anthropometric, and clinical characteristics of the patients.

Table 1 Baseline characteristics of pediatric patients with severe uncontrolled asthma (N = 36) treated at a referral center for asthma in Brazil

Variable	n (%)	Median (IQR)
Female gender	23 (63.9)	
Age (years)		11.6 (6.2 to 17.8)
Height (Z score)		0.05 (-2.66 to 1.00)
BMI (Z score)		-0.48 (-2.90 to 1.84)
Well-controlled home environment	9 (25.0)	
Severe persistent allergic rhinitis	35 (97.2)	
Severe exacerbations in the last 12 months		5 (1 to 20)
Allergic rhinitis score		8 (0 to 18)
Gastroesophageal reflux disease	7 (19.4)	
Psychiatric disorder	3 (8.3)	
Smoking in the home (reported by the residents)	12 (33.3)	
Fully adherent to treatment	2 (5.6)	
Previous pulmonary function testing	16 (44.4)	
Incorrect inhaler technique	13 (36)	
Previous ICU admission	7 (19.5)	
Uncontrolled asthma (GINA criteria)	36 (100)	
Posology and medications in use		
Equivalent dose of budesonide (μ g)		800 (800 to 1200)
ICS alone	9 (25.0)	
ICS+LABA	27 (75.0)	
Leukotriene receptor antagonists	4 (11.1)	
Continuous oral ICS	3 (8.3)	
Omalizumab	0 (0.0)	

IQR: interquartile range; BMI: body mass index; ICU: intensive care unit; GINA: Global Initiative for Asthma.

In the sample as a whole, asthma-related morbidity was high, with a median of five exacerbations in the last 12 months. All of the patients had uncontrolled asthma and were taking high doses of ICS, which is characteristic of severe uncontrolled asthma. Despite the lack of control, 25% of the patients were being treated with regimens that did not include a LABA and were therefore classified as receiving treatment that was not appropriate to the level of control. The majority of the patients had severe persistent allergic rhinitis and were exposed to dust mite

allergens and tobacco smoke in their environment. In addition, 36% used incorrect inhaler techniques, the most common errors being not exhaling completely before inhaling the medication and not inhaling deeply enough. Table 2 shows the characteristics of the patients before and after the interventions recommended by the WHO consultants [1].

Table 2 Characteristics of pediatric patients with severe uncontrolled asthma (N = 36) before and after application of the WHO protocol^{a,b}

Variable	Pre-protocol	Post-protocol	P
Correct inhaler technique	23 (63.9)	31 (86.1)	0.008
Fully adherent to treatment	2 (5.6)	34 (94.4)	N/A
Rhinitis score	8 (0–18)	5 (0–15)	0.001
Asthma Control Test score	16.5 (6–25)	22.5 (8–25)	0.002
Posology and medications in use			
Leukotriene receptor antagonists	4 (11.1)	12 (33.3)	0.008
Omalizumab	0 (0)	1 (2.7)	N/A
Continuous oral ICS	3 (8.3)	8 (22.2)	0.063
Equivalent dose of budesonide (µg)	800 (800–1200)	800 (800–1600)	0.059
Well-controlled home environment	9 (25)	15 (41.7)	0.109
Psychiatric disorder	3 (8.3)	8 (22.2)	0.125
Number of exacerbations	4 (0–20)	2 (0–11)	0.006
Sputum cytology ^c			
Eosinophils (%)	2.0 (0–37)	1.1 (0–49)	0.948
Eosinophils ≥ 2.5%	9 (25.0)	9 (25.0)	0.362
Neutrophils > 54%	4 (17.4)	6 (18.8)	0.114
Pre-BD FEV ₁ (%)	77.0 (36–113)	78.7 (31–113)	0.038
Pre-BD FEV ₁ /FVC ratio (%)	78.0 (53–100)	80.0 (43–95)	0.417
Pre-BD FE _{25–75%} (%)	61.0 (16–131)	66.5 (15–110)	0.156
Post-BD variation in FEV ₁ (%)	11.0 (0–70)	5.0 (0–45)	0.004
Post-BD variation in FEF _{25–75%} (%)	31.0 (0.0–166.0)	14.0 (0.0–96.0)	0.013
FeNO (ppb)	31 (5–125)	14 (0–112)	0.016

^aValues expressed as n (%) or as median (range); ^bmedian time between the pre- and post-protocol evaluations: 6.07 months (range, 0.7–2.27 months); ^csome patients were unable to produce usable sputum samples: 13 in the pre-protocol evaluation; and 4 in the post-protocol evaluation. BD: bronchodilator.

After the interventions, there was an increase in the proportion of patients showing correct inhaler technique, together with better rhinitis scores, better ACT scores, and an increase in the use of leukotriene receptor antagonists. In addition, there were post-intervention reductions in the number of exacerbations, in the

FeNO levels, and in the post-bronchodilator variations in FEV₁ and FEF_{25-75%}, as well as an increase in the absolute values for FEV₁.

Table 3 shows the comparative analysis between the patients with treatment-resistant severe asthma and those with difficult-to-treat severe asthma.

Table 3 Baseline characteristics of pediatric patients with severe uncontrolled asthma (N = 36) treated at a referral center for asthma in Brazil, by phenotype^a

Variable	Severe uncontrolled asthma		P
	Treatment-resistant (n = 20)	Difficult-to-treat (n =16)	
Female gender	13 (65.0)	10 (62.5)	0.846
Age (years)	12.0 (6.4–17.8)	11.0 (6.2–17.7)	0.514
Pattern of sputum cellularity ^b			
Eosinophilic	5 (31.3)	1 (14.3)	0.52
Neutrophilic	3 (18.8)	1 (14.3)	
Paucicellular ^a	6 (37.5)	4 (57.1)	
Mixed	2 (12.5)	1 (14.3)	
Number of ICU admissions	0.0 (0.0–6.0)	0.0 (0.0–4.0)	0.621
Courses of oral corticosteroids in the last 12 months (n)	0.5 (0.0–7.0)	1.00 (0.0–12.0)	0.143
Exacerbations in the last 12 months	6 (1–12.0)	4 (1–20.0)	0.311
Time to achieve ≥ 80% adherence and complete the protocol (months)	6.2 (0.7–24.2)	5.8 (1.4–17.3)	0.987
Asthma Control Test score	14 (6–24)	18 (10–24)	0.091
Rhinitis score	7.5 (4–15)	9 (0–15)	0.886
FVC (% of predicted)	74.9 (59.6–106.7)	93.6 (81.3–117)	<0.001
FEV ₁ (% of predicted)	61.0 (36.0–98.6)	87.0 (72.1–113)	<0.001
FEV ₁ /FVC ratio	78.3 (43.1–86.1)	84.3 (72.1–98.9)	0.009
FEF _{25–75%} (% of predicted)	39.8 (16.0–83.1)	74.6 (29.1–131.3)	0.002
Post-BD variation in FEV ₁ (%)	17.0 (1.7–70.0)	6.2 (0.0–38.3)	0.012
Post-BD variation in FEF _{25–75%} (%)	38.9 (1.4–166.0)	24.6 (0.0–59.2)	0.031
Equivalent dose of budesonide (µg)	800 (800–1200)	800 (800–800)	0.975
FeNO (ppb)	40 (7–125)	12 (5–53)	0.037
Total IgE total (mg/dl)	1040 (65–3000)	454 (11–2500)	0.098
Sensitization to dust mite allergens	20 (100)	12 (80)	0.069
Sensitization to fungi	7 (35)	5 (33.3)	0.603
Sensitization to pet dander	5 (25)	4 (26.7)	0.605
Sensitization to cockroach allergens	4 (20)	3 (20)	0.659

^aValues expressed as n (%) or as median (range); ^bsome patients were unable to produce usable sputum samples: 4 in the treatment-resistant group; and 9 in the difficult-to-treat group. ICU: intensive care unit; BD: bronchodilator; IgE: immunoglobulin E.

At baseline, FEV₁ was 61% and 87% of the predicted value in the patients with treatment-resistant severe asthma and difficult-to-treat severe asthma, respectively, and the pre-bronchodilator values of FEV₁, FEV₁/FVC ratio, and FEF_{25-75%} were lower in the patients with treatment-resistant severe asthma than in those with difficult-to-treat severe asthma, as were the post-bronchodilator variations in FEV₁ and FEF_{25-75%}. After the interventions, 20 (55.6%) of the 36 patients were classified as having treatment-resistant severe asthma and 16 (44.4%) were classified as having difficult-to-treat severe asthma. We found that the two phenotypes were indistinguishable on the basis of baseline clinical characteristics or atopy, although a distinction between the two was suggested on the basis of the baseline spirometry results and level of FeNO. In the sample as a whole, the median time to achieving $\geq 80\%$ adherence to treatment was six months, and there was no statistical difference between the two groups in terms of that parameter.

Discussion

We found that 16.4% of the patients referred with a diagnosis of severe uncontrolled asthma did not have asthma at all. This finding is in agreement with those of other studies, in which 12–50% of such patients were found to have been misdiagnosed [25]. This underscores the importance of re-evaluating the diagnosis of asthma in patients who do not achieve control [1,9].

At baseline, the majority of our patients were under treatment with high doses of ICS and LABA, which is a reflection of the fact that those medications are made readily available by the health care system in the area served by our referral center. A consensus statement recently published jointly by the European

Respiratory Society and the American Thoracic Society provided age-specific guidelines for the appropriate doses of inhaled corticosteroid in cases of “severe therapy-resistant asthma” [26]. The median age of our patients was 11.6 years (range, 6.2–17.8 years). our patients who were ≤ 12 years of age were treated with a daily dose of 800 μg of inhaled budesonide or equivalent, which the aforementioned guidelines classify as a high dose for patients in this age group [26]. The patients who were referred from health care systems in which LABAs are not made available accounted for the fact that 25% of the patients were not receiving treatment appropriate to the severity of their asthma. In addition, other asthma medications, such as leukotriene receptor antagonists and omalizumab, were unavailable to those patients. It is important that all effective asthma medications are made available and accessible to asthma patients, which is not always the case in LMICs [1,2]. In Brazil, a study designed to estimate the direct and indirect costs of severe asthma, as well as the overall economic impact of asthma, conducted under the auspices of the Bahia State Program for the Control of Asthma and Allergic Rhinitis, showed that the costs of asthma treatment consume, on average, 24% of the total family income in the city of Salvador (capital of the state of Bahia) [24]. When the indirect costs were included, that figure rose to 29%. The participants in the present study had free access to appropriate medications via the public health care system.

It is of note that, at baseline, asthma was uncontrolled in all of the patients, even those for whom high doses of ICS and LABA had been prescribed. In the majority of cases, there was no documentation of the medication having been dispensed and the patients did not have their inhalers with them, which precluded

the counting of the doses. Therefore, prescribing a given medication does not guarantee that it will be administered.

One of the major factors associated with a lack of asthma control is poor adherence to treatment. Despite the fact that there are no fully reliable methods of verifying such adherence, it is recommended that it be quantified with one of the methods available, given that the definition of severe uncontrolled asthma is based on of the dosage required to effectively achieve and maintain control of the symptoms [1, 20]. Within the health care systems that provide asthma medications, dispensing records could play an important role by allowing patients who do not refill their prescriptions to be identified. Thus, pharmacists could be on the front lines of the battle to improve treatment adherence, which is particularly important in patients with severe asthma. Because poor adherence to treatment is one of the major determinants of severe uncontrolled asthma, we opted to evaluate the patients in our sample only after they had reached a rate of adherence $\geq 80\%$.

At baseline, it was not possible to determine the rate of adherence to treatment. In our sample, the median time required to reach $\geq 80\%$ adherence was six months. We found it surprising that it took so long for our patients to achieve a satisfactory rate of adherence, especially because they were already receiving appropriate treatment, which made it impossible to increase the dosages or add other recommended medications during that period.

Sharples et al. reported that 41% of patients with treatment-resistant severe asthma were $\geq 80\%$ adherent to treatment, compared with only 24% of those with difficult-to-treat severe asthma [4]. In the present study, we distinguished between the two phenotypes only after $\geq 80\%$ adherence had been achieved. The authors

of an earlier study of asthma treatment in children and adolescents concluded that the rate of adherence reported by parents or guardians is higher than is the true (measured) rate [28]. In a study of children with treatment-resistant severe asthma [5], another group of authors used the reported rates of adherence but questioned the reliability of those data, suggesting that some method of quantifying adherence should be employed, which would allow poorly adherent individuals to be identified.

Despite the prerequisite of a documented $\geq 80\%$ rate of adherence, 55.6% of our patients did not achieve clinical or functional asthma control. This finding is consistent with those of Sharples et al., who reported that, among the patients with uncontrolled asthma, the rate of adherence was 60.3% in those with treatment-resistant severe asthma, compared with 39.7% in those with difficult-to-treat severe asthma [4].

By applying the interventions suggested by the WHO panel of experts, we were able to increase the rate of adherence, improve ACT scores, increase the proportion of patients using correct inhaler techniques, improve rhinitis scores, optimize the treatment regimens, and maximize the environmental control, which is considered essential. Although it is not always easy or simple to achieve, it is important that these essential measures are taken. In the present study, we found that the interventions applied resulted in a satisfactory level of environmental control, despite the fact that we were able to eliminate smoking from the home environment (as determined on the basis of self-reported smoking cessation on the part of the residents) in only six of the cases, in which family members who reported smoking in the home had been referred to the smoking cessation outpatient clinic of a university hospital for treatment. It is possible that the

environment could have been controlled more efficiently had home visits occurred [21].

Differentiating between treatment-resistant severe asthma and difficult-to-treat severe asthma has important implications for clinical practice. Patients with treatment-resistant severe asthma cannot achieve a satisfactory level of control even when potential risk factors are removed, such patients being candidates for clinical trials of new treatment strategies. In patients with treatment-resistant severe asthma, evaluations that are more invasive can be justified [29]. In patients with difficult-to-treat severe asthma, however, control can be achieved when the essential measures are taken, resulting in fewer exacerbations, social reintegration of the patients, and a reduction in health care costs.

In the present study, it was not possible to distinguish between the patients with treatment-resistant severe asthma and those with difficult-to-treat severe asthma on the basis of their baseline clinical characteristics (including ACT and rhinitis scores) or clinical history (number of exacerbations and number of admissions to the intensive care unit). That might explain, in part, the high morbidity that both groups of patients exhibited at baseline. It is possible to distinguish between the two phenotypes only after the essential measures have been taken, which is difficult to achieve outside of a specialized treatment facility. However, we identified markers that are suggestive of a distinction between treatment-resistant and difficult-to-treat severe asthma prior to any intervention, such markers including spirometry values and the FeNO level.

We found statistically significant baseline differences between the patients with treatment-resistant severe asthma and those with difficult-to-treat severe asthma in terms of the pre-bronchodilator FEV₁, FEV₁/FVC ratio, and FEF_{25-75%}, as well as

the post-bronchodilator variations in FEV₁ and FEF_{25-75%}. Sharples et al. observed such a difference, although only for post-bronchodilator variations in FEV₁, whereas Konradsen et al. found no difference in FEV₁ values between the two phenotypes [5]. The latter group of authors reported that the parental level of education and family income were both lower among the patients with treatment-resistant severe asthma [5]. In the present study, all of the patients belonged to families with monthly incomes below US\$ 600.00 and only one patient had a parent with more than a high school education.

In our sample, the median FeNO values at baseline were higher in the patients with treatment-resistant severe asthma than in those with difficult-to-treat severe asthma (40 ppb vs. 12 ppb). Sharples et al. also showed that FeNO discriminates between the two phenotypes [4], although Konradsen et al. found no such distinction [5]. Despite the statistical significance observed in the present study, the viability of monitoring FeNO in LMICs has to be questioned. Although the determination of FeNO is a non-invasive procedure that is easily performed, it is too costly to be incorporated into the routine evaluation of all patients suspected of having severe asthma.

In another study evaluating induced sputum samples collected from children and adolescents, Bossley et al. reported that the median proportion of eosinophils was 7.5% in the atopic patients with treatment-resistant severe asthma, among whom the median age was 11.8 years of age [30]. In a study comparing controlled severe asthma with mild asthma in children and adolescents, no significant differences were found between the two types in terms of the proportion of eosinophils in induced sputum [31]. In the present study, we also found no significant difference between treatment-resistant severe asthma and difficult-to-

treat severe asthma in terms of the pattern of cellularity in sputum. Nevertheless, it is notable that sputum eosinophilia persisted in 25% of our patients even after the treatment regimen had been optimized.

In a study of sputum induction in children with difficult asthma, Lex et al. found that 11% had sputum neutrophilia [23]. The authors pointed out that, although all of the children evaluated were chronically symptomatic, only a minority had sputum neutrophilia or eosinophilia. One possible explanation proposed by the authors is that the high doses of corticosteroids used in treating those children might have altered the sputum cytology [23]. In the present study, we identified sputum neutrophilia in 18.8% of the treatment-resistant severe asthma group patients who were able to produce usable sputum samples in the post-protocol evaluation, none of whom had shown any clinical signs or symptoms of respiratory tract infection. It is possible that this was also a side effect of treatment, given that our patients were using high doses of inhaled corticosteroids, which have been shown to inhibit neutrophil apoptosis [32].

The measurement of pulmonary function variables is important to the evaluation of asthma control [1, 9]. In our sample as a whole, 44.4% of the patients had never undergone pulmonary function testing. They presented with baseline values of 77% and 78% for FEV₁ and the FEV₁/FVC ratio, respectively, which are indicative of mild obstructive lung disease, as would be expected. In some studies, FEV₁ has been reported to be only slightly altered in children with severe uncontrolled asthma [3]. In the present study, baseline FEV₁ was comparable between the patients with treatment-resistant severe asthma and those with difficult-to-treat severe asthma. Therefore, it was possible to distinguish between the two phenotypes only by evaluating pulmonary function in detail. Even

at the end of the follow-up period (after the WHO protocol had been applied and a high rate of adherence to treatment had been achieved), pulmonary function was still abnormal in 55.6% of our patients. That might be attributable to airway remodeling. It is possible that this population of patients could benefit from treatment with medications that have yet to be standardized for use in pediatric patients. It is also possible that, in LMICs, there is a large contingent of individuals with severe asthma featuring persistent airway limitation. Studies investigating this issue are warranted. There is also a need for studies evaluating the medium- and long-term risks of persistent airway limitation in children and adolescents in LMICs. A study conducted in high-income countries showed that children with severe asthma are at increased risk of developing adult COPD in adulthood, even if they never become smokers. The fixed abnormalities in lung function in adult life are established in early childhood and track at lower values progressing to persistent airway limitation in adulthood [33].

Evaluating 45 atopic pediatric patients with treatment-resistant severe asthma, Bossley et al. observed thickening of the basement membrane and of the smooth muscle layer, indicating airway remodeling [30]. In those same patients, the authors found that the mean baseline FEV₁ was 66% of the predicted value, comparable to the 61% observed in our sample. The authors suggested that there is a real need for new therapeutic strategies targeting children and adolescents with asthma that cannot be controlled even with high doses of inhaled or oral corticosteroids [34], having also noted that the strategies employed in adult asthma patients cannot necessarily be extrapolated to children and adolescents [30]. Konradsen et al. reported mean baseline FEV₁ values of 86% and 76% in

their patients with treatment-resistant and difficult-to-treat severe asthma, respectively [5].

Some authors have identified a statistically significant difference between treatment-resistant and difficult-to-treat severe asthma in terms of allergic sensitization to aeroallergens, which was found to be more common in pediatric patients with the treatment-resistant form [4]. In the present study, we found no such distinction. In our sample as a whole, all but two of the patients tested positive for allergic sensitization. One of the patients in our treatment-resistant severe asthma group tested positive for sensitivity to *Aspergillus fumigatus*. Twelve patients (five in our difficult-to-treat severe asthma group and seven in our treatment-resistant severe asthma group) tested positive for sensitivity to *Alternaria alternata*, although computed scans of the chest revealed no bronchiectasis in any of those patients. Fungal sensitization has been associated with greater asthma severity [35].

One of the limitations of our study is that the sample was highly selected, given that it comprised patients seen at a referral center for severe asthma. However, the patients had been referred from secondary health care facilities and required an approach that involved asthma treatment at all levels of health care.

Conclusions

Although patients seen at a referral center for severe asthma constitute a relatively homogeneous group, higher FeNO levels and greater impairment of pulmonary function at baseline are suggestive of treatment-resistant severe asthma. In our sample of children and adolescents with severe uncontrolled asthma in Brazil, we found that the evaluations and interventions proposed by the WHO consultants were effective. After the WHO protocol had been applied, we observed fewer

exacerbations, better symptom scores, a higher proportion of patients using the correct inhaler technique, and higher rates of adherence to treatment. The use of the WHO protocol allowed us to exclude other diagnoses and to demonstrate that, despite appropriate treatment, many of the patients continued to show functional impairment.

To address the disproportionately high rates of morbidity associated with severe uncontrolled asthma in LMICs, we need to do more than simply increase the availability of asthma medications. In patients with severe uncontrolled asthma, we need to monitor adherence to treatment and the level of asthma control on a regular basis, which can best be achieved at a referral center with asthma specialists on staff. For certain patients, new treatment strategies need to be developed.

Abbreviations

ACT: Asthma Control Test; DPI: dry powder inhalers; $FEF_{25-75\%}$: forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; FEV_1 : forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting β_2 agonist; LMICs: low- and middle-income countries; pMDI: pressurized metered-dose inhaler; post-BD: post-bronchodilator; WHO: World Health Organization.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

LMLBFL and WCCA designed the study and drafted the manuscript; LMLBFL and WCCA performed the statistical analysis; LMLBFL, WCCA and CATR participated in the enrollment and follow-up of the children and in drafting the manuscript; LMLBFL, WCCA and CATR participated in the enrollment and follow-up of the children; LMLBFL and WCCA supervised the data entry and management; PAMC and AAC assisted with data interpretation and manuscript development; LMLBFL, WCCA, PAMC and AAC critically revised the study design and manuscript. All of the authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

We are grateful to the staff of the *Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle* (CEMAD, Multidisciplinary Center for Difficult-to-Control Asthma) of the *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais* (HC-UFMG, Federal University of Minas Gerais *Hospital das Clínicas*), located in the city of Belo Horizonte, Brazil.

References

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltaev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T: **Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**:926-938.
2. Bush A, Zar HJ: **WHO universal definition of severe asthma.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, **11**:115-121.
3. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, Baraldi E, E. Baraldi, Pedroletti C, Barbato A, Malmström K, Pohunek P, Pedersen S, Piacentini GL, Middelveld RJM, Carlsen KH: **Assessment of problematic severe asthma in children.** *Eur Respir J* 2011, **37**:432-440.
4. Sharples J, Gupta A, Fleming L, Bossley CJ, Bracken-King M, Hall P, Hayward A, Puckey M, Balfour-Lynn IM, Rosenthal M, Bush A, Saglani S: **Long-term effectiveness of a staged assessment for paediatric problematic severe asthma.** *Eur Respir J* 2012, **40**:264-267.
5. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Grönlund H, van Hage M, Dahlen B, Hedlin G: **Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy.** *Pediatr Allergy Immunol* 2011, **22**:9-18.
6. Cruz AA, Bousquet PJ: **The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations.** *Allergy* 2009, **64**:319-21.
7. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M: **On behalf of the Latin American ISAAC Collaborators Group. Prevalence of Asthma Symptoms in Latin**

- America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis.** *Pediatr Pulmonol* 2000, **30**:439-444.
8. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, Alvim C, Moura JAR: **Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control.** *Allergy* 2009, **64**(5):784-789.
 9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: *Global Initiative for Asthma (GINA)*. 2012. Available from www.ginasthma.org Date last updated
 10. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB: **Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**:59-65.
 11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J: **Standardisation of lung function testing.** *Eur Respir J* 2010, **36**:1496-1498.
 12. Polgar G, Promdhat V: *Pulmonary function testing in children: techniques and standards.* W. B. Saunders Co, Philadelphia; 1971.
 13. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B: **Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging.** *Am Rev Respir Dis* 1983, **127** (6):725-734.
 14. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, Van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, et al.: **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).** *Allergy* 2008, **63**(Suppl 86):8-160.
 15. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ: **A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma.** *Clin Exp Allergy* 2001, **31**(4):616-24.
 16. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA: **Obtaining concomitant control of allergic**

- rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid.** *Allergy* 2007, **62**(3):310-316.
17. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC, Price D, Samolinski B, Simons FE, Wickman M, Annesi-Maesano I, Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Casale TB, Chiriac A, Cruz AA, Dubakiene R, Durham SR, Fokkens WJ, Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullol J, et al.: **Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens.** *Allergy* 2012, **67**:18-24.
 18. Hamilton RG: **Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**(2 Suppl 2):S284-296
 19. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H: **What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies.** *Eur Respir J* 2011, **37**(6):1308-1331.
 20. Bourdin A, Halimi L, Vachier I, Paganin F, Lamouroux A, Gouitaa M, Vairon E, Godard P, Chanez P: **Adherence in severe asthma.** *Clin Exp Allergy* 2012, **42**(11):1566-1574.
 21. Bracken M, Fleming L, Hall P, Stiphout NV, Bossley C, Biggart E, Wilson NM, Bush A: **The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma.** *Arch Dis Child* 2009, **94**:780-784.
 22. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Ronchi C, Van Overveld F, Djukanovic R: **Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and *in situ* hybridisation.** *Eur Respir J Suppl* 2002, **37**:19s-23s.
 23. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, Bush A: **Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern.** *Pediatr Pulmonol* 2005, **39**(4):318-324.
 24. **ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(8):912-930.
 25. Hashimoto S, Bel EH: **Current treatment of severe asthma.** *Clin Exp Allergy* 2012, **42**(5):693-705.
 26. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel

- EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG: **International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.** *Eur Respir J* 2014, **43**:343–373.
27. Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos AC, Souza-Machado C, Ponte EV, Souza-Machado A, Rodrigues LC, Barreto ML: **The economic impact of severe asthma to low-income families.** *Allergy* 2009, **64**(3):478-483.
28. Lasmar LM, Camargos PA, Costa LF, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina CC, Alvim CG, Moura JAR, Goulart EMA, Sakurai E. **Compliance with inhaled corticosteroid treatment: rates reported by guardians and measured by the pharmacy.** *J Pediatr* 2007, **83**(5):471-476.
29. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, Lødrup Carlsen KC, de Jongste J, Piacentini G; PSACI (Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative) group: **Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where?** *Eur Respir J* 2011, **38**(4):947-958.
30. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, Tsartsali L, Lloyd CM, Bush A, Saglani S: **Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T (H)2 cytokines.** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **129**(4):974-982.e13.
31. Palomino AL, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes Mdo P, Rodrigues JC: **[Induced sputum in children and adolescents with asthma: safety, clinical applicability and inflammatory cells aspects in stable patients and during exacerbation].** *J Pediatr* 2005, **81**(3):216-224.
32. Cox G: **Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes.** *J Immunol* 1995, **154**(9):4719-4725.
33. Tai A, Tran H, Roberts M, Clark N, Wilson J, Robertson CF: **The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease.** *Thorax* 2014, **0**:1–6
34. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DNR, Wilson N, Tsartsali L, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Nicholson AG, Bush A: **Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma.** *Eur Respir J* 2009, **34**:1052-9.

35. Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, Stone A, Worgall S, Foley EA, Bush D, Goldman DL: **Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity.** *Pediatr Pulmonol* 2014, **49**(1):8-14.

ARTIGO ORIGINAL 2: RESPOSTA AO CORTICOIDE ORAL NA ASMA GRAVE REFRACTÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

RESUMO

Introdução: a elevada morbidade da asma grave refratária pode ser decorrente da irresponsividade ao corticoide, tema ainda pouco estudado em Pediatria. O objetivo deste artigo foi avaliar o padrão de resposta ao corticoide sistêmico e analisar a aplicabilidade clínica desta avaliação em crianças e adolescentes com asma grave refratária. **Métodos:** estudo prospectivo não controlado, envolvendo 31 pacientes com asma grave refratária com idade entre seis e 18 anos, previamente acompanhados pelo período mínimo de seis meses. Foram avaliados com o *Asthma Control Test*, espirometria pré e pós-administração de broncodilatador de curta ação, fração exalada do Óxido Nítrico e percentual de eosinófilos no escarro induzido, antes e 14 dias após a administração de prednisolona oral. A resposta completa foi definida pela normalização de todos os parâmetros, resposta parcial quando um ou mais parâmetros normalizaram e a ausência quando nenhum normalizou. **Resultados:** dos 31 pacientes, 25 apresentaram amostras satisfatórias de escarro induzido. A maioria, 18 (72%), exibiu resposta parcial ao corticoide e em seis (24%) a resposta foi completa. A corticorresistência foi evidenciada em um paciente (4%). À medida que se acrescentaram mais parâmetros à avaliação, houve elevação do percentual de pacientes com resposta parcial e redução do percentual com resposta completa e ausência de resposta. Houve correlação inversa entre os valores do VEF₁ e o percentual de eosinófilos no escarro induzido ($r: -0,652; p < 0,001$) e ausência de correlação com ACT ($r: 0,325; p = 0,074$). Dos 25 pacientes, 64% poderiam ser selecionados para a terapia anti-IgE e 36% para terapêuticas ainda não preconizadas. **Conclusão:** a corticorresistência foi rara e a maioria foi parcialmente responsiva. A avaliação de resposta ao corticoide sistêmico utilizando todos os parâmetros mostrou aplicabilidade clínica, indicando quais pacientes poderiam ser beneficiados com outras estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Asma grave refratária. Resposta ao tratamento. Espirometria. Óxido Nítrico. Escarro induzido.

ABSTRACT

Introduction: the high morbidity of treatment-resistant severe asthma could be the result of unresponsiveness to corticosteroids, an as yet little studied theme in pediatrics. The objective of this article was to assess the pattern of response to systemic corticosteroids and analyze the clinical applicability of this assessment for children and adolescents with treatment-resistant severe asthma. **Methods:** prospective, uncontrolled study, involving 31 patients with refractory severe asthma, aged 6 through 18 years and previously monitored for a period of at least 6 months. They were assessed using the *Asthma Control Test*, spirometry before and after the administration of a short acting bronchodilator, fractional exhaled nitric oxide and eosinophil percentage in sputum, before and 14 days after the administration of oral prednisolone. 'Complete response' was defined as the normalization of all parameters; 'partial response' was the normalization of one or more of the parameters; and 'absence' was when no parameter normalized. **Results:** of the 31 patients, 25 produced satisfactory samples of induced sputum. The majority, 18 (72%), had a partial response to corticosteroids and 6 (24%) had a complete response. Corticosteroid resistance was noted in one patient (4%). The percentage of patients with a partial response increased, while the percentage of patients with a full response and absence of response decreased, as more assessment parameters were added. There was an inverse correlation between the VEF1 values and the sputum percentages ($r: -0.652; p < 0.001$) and an absence of correlation with the *Asthma Control Test* ($r: 0.325; p = 0.074$). Of the 25 patients, 64% could be candidates for anti-IgE therapy and 36% for alternative therapies. **Conclusion:** corticosteroid resistance was rare and the majority of patients were partially responsive. Assessment of response to systemic corticosteroids using all parameters demonstrated clinical applicability, indicating which patients could be benefitted by other treatment strategies.

Keywords: Refractory severe asthma. Therapeutic response. Spirometry. Nitric oxide. Sputum.

INTRODUÇÃO

A asma grave refratária é classificada em dois grupos, o primeiro constituído por pacientes que, para manter seus sintomas controlados, necessitam de altas doses de corticoide inalatório (CI) em combinação com β 2-agonista de longa ação (LABA) e/ou outros controladores; o segundo não se controla, a despeito da utilização do maior nível de tratamento recomendado¹⁻⁴.

Muitos desses pacientes continuam utilizando corticoide em altas doses de forma inalatória ou sistêmica, conforme recomendações das estratégias de tratamento baseadas em níveis de controle^{5,6}, mesmo com a possibilidade do surgimento de efeitos adversos, e evoluem com uma resposta clínica incompleta. É importante avaliar a resposta ao corticoide sistêmico, pois nesses casos a manutenção desses medicamentos não modifica a elevada morbidade ou risco de óbito, para definir quais são os candidatos a novas alternativas terapêuticas^{7,8}.

O padrão de resposta após a administração de curso de corticoide sistêmico foi avaliado inicialmente em estudos envolvendo pacientes adultos e os critérios para avaliação da resposta extrapolados para a crianças e adolescentes com asma grave refratária^{4,9}.

Na Inglaterra foi avaliada a resposta ao corticoide sistêmico em uma coorte de pacientes pediátricos com asma grave, porém foram utilizados diferentes parâmetros entre os estudos e diferentes vias de administração do corticoide¹⁰⁻¹⁵. Os resultados encontrados foram heterogêneos quanto ao padrão de resposta. Em um dos estudos após a administração de prednisolona e triancinolona e tendo como critérios de avaliação os parâmetros clínicos, o volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF₁) pré e pós-administração de broncodilatador (BD) de curta ação, os valores da fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO) e o percentual de eosinófilos obtidos por meio de amostras de lavado broncoalveolar, concluiu-se que apenas 11% exibiram resposta completa ao corticoide¹⁵. Em outra pesquisa que utilizou como desfecho o percentual de eosinófilos, dessa vez no escarro induzido, encontrou-se, em 88,2% dos pacientes, redução do percentual de eosinófilos no escarro para valores inferiores ou iguais a 1%¹⁴.

Existem várias possíveis definições de padrões de resposta ao corticoide em Pediatria, mas nenhuma delas com evidências para utilização na prática clínica diária. Entretanto, tem-se recomendado a utilização do *Asthma Control*

Test (ACT), dos valores do VEF₁ e da variação do VEF₁ pós-BD, dos valores da FeNO e do percentual de eosinófilos no escarro induzido^{9,16}.

A literatura é escassa em estudos sobre o tema e não foi encontrado algum que avaliasse o padrão de resposta com todos os parâmetros preconizados. O presente trabalho tem como objetivo avaliar o padrão de resposta ao corticoide sistêmico e analisar a aplicabilidade clínica desta avaliação em um grupo de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave refratária.

MÉTODOS

Sujeitos

Foram incluídos em um estudo prospectivo 31 pacientes com asma grave refratária, com idade entre seis e 18 anos, acompanhados em centro de referência para asma grave entre agosto de 2010 e julho de 2014. Durante período mínimo preliminar de seis meses foram acompanhados seguindo-se protocolo para exclusão de diagnósticos diferenciais, otimização do tratamento e técnica inalatória, mensuração contínua das taxas de adesão, para se obter uma taxa superior ou igual a 80%, controle das principais comorbidades como a rinite alérgica e o refluxo gastroesofágico, incentivo ao abandono do tabagismo passivo e melhoria do nível de exposição aos alérgenos ambientais conforme padrão de atopia^{1,4}.

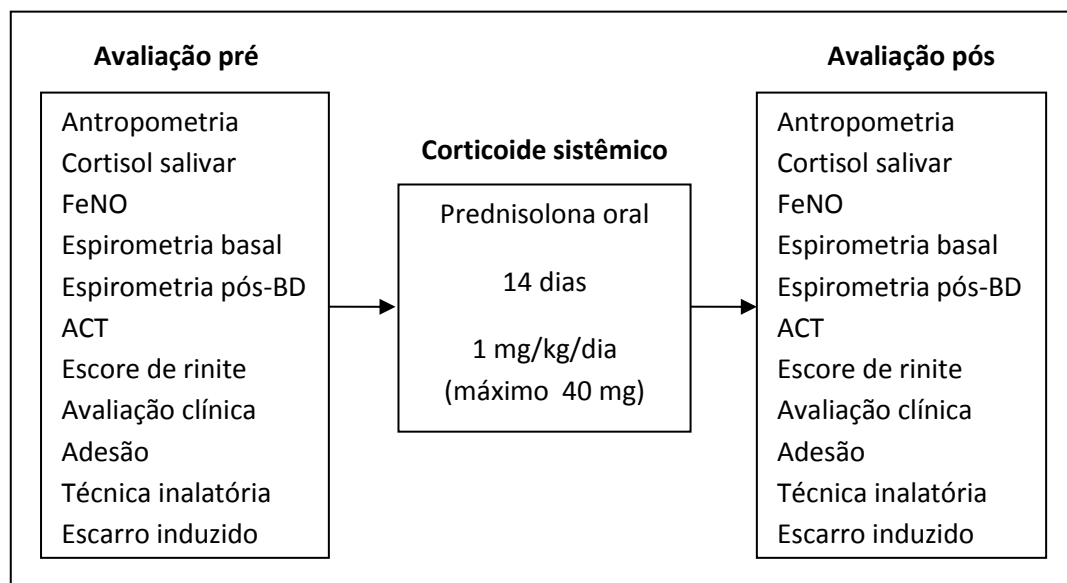
Após esse seguimento preliminar para diagnóstico de certeza de asma grave refratária, entre os pacientes utilizando doses elevadas de corticoide inalatório (≥ 800 mcg de equivalência à budesonida), associados à LABA e/ou antileucotrienos e ou corticoide sistêmico, foram incluídos no estudo aqueles que: a) permaneciam sintomáticos mais de dois dias por semana; b) e/ou que apresentassem algum despertar ou sintoma noturno; c) e/ou apresentassem VEF₁ inferior a 80%; d) e/ou exacerbações graves que desencadeassem atendimentos em serviço de pronto-socorro; e) e/ou admissões em unidade de tratamento intensivo⁵; f) mantinham-se controlados, mas apenas com elevadas doses de corticoide inalatório (≥ 800 mcg de equivalência à budesonida) associadas a LABA e/ou antileucotrienos e/ou corticoide sistêmico associados a efeitos adversos (ganho de peso, hipertensão, tremores). Nenhum paciente estava em

uso de corticoide sistêmico até pelo menos quatro semanas do início da avaliação.

Procedimentos

Os pacientes foram avaliados em dois momentos antes e 14 dias após a utilização de prednisolona. Todos os procedimentos e a ordem em que foram realizados são descritos na Figura 1.

FIGURA 1 - Procedimentos realizados



Padrão de atopia e rinite alérgica

A sensibilização alérgica foi avaliada pelo teste cutâneo por puntura (ALK - Abelló - Dinamarca), considerando-se positivo pápula ≥ 3 mm em relação ao controle negativo. Os alérgenos testados foram: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, epitélio de gato, de cão, de barata americana e de barata germana, sendo a histamina o controle positivo e a solução fisiológica o controle negativo¹⁷.

A dosagem sérica da imunoglobulina E (IgE) total foi obtida pelo método fluoroenzimoimunoensaio (ImmunoCAP-Phadia®, Sweden), considerando-se para avaliação os valores de referência por faixa etária¹⁸.

O diagnóstico de rinite foi avaliado de acordo com os critérios do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)¹⁹ em persistente ou intermitente e leve, moderada ou grave, diante de um ou mais dos seis sinais ou sintomas por quatro ou mais dias por semana e mais de quatro semanas: prurido orofaríngeo, espirros, coriza, prurido nasal e ocular e obstrução nasal¹⁹. Esses seis parâmetros foram quantificados a partir de escore clínico de rinite adaptado²⁰ que já foi utilizado em trabalho anterior²¹ em que cada parâmetro recebe uma pontuação de zero (melhor) a três (pior), sendo 18 o valor máximo²⁰. Todos os pacientes receberam tratamento da rinite de acordo com os critérios estabelecidos pelo ARIA¹⁹.

Avaliação da adesão

A avaliação da adesão foi realizada com base em dois métodos:

- a) Coleta de amostras de cortisol salivar realizadas entre 7:00 e 8:00 horas, antes e 14 dias após a administração da prednisolona utilizando-se o *kit* de coleta (Salivete®, Sarstedt, Alemanha), conforme técnica preconizada pelo fabricante. O material foi mantido refrigerado até o momento da análise pela técnica de radioimunoensaio. O método é considerado prático, não invasivo, tem correlação com cortisol sérico e não sofre interferência da ansiedade gerada pela punção venosa necessária na dosagem do cortisol sérico²²⁻²⁵.
- b) Contagem da diferença entre os comprimidos dispensados na primeira consulta e o excedente das cartelas avaliado na segunda consulta. A taxa de adesão foi calculada pela razão entre o total consumido e o total preconizado para o período de acordo com o peso do paciente. Para facilitar a conferência, os comprimidos foram dispensados em múltiplos de cinco.

Fração exalada do Óxido Nítrico

A medida da FeNO foi realizada pelo método de quimioiluminescência em fluxos expiratórios contínuos de 50 mL/s no equipamento Niox (AerocrineAB, Soilna-Swécia), de acordo com técnica preconizada pela *American Thoracic Society/European Thoracic Society*²⁶ sendo considerados como normais os valores ≤ 24 ppb.

Espirometria basal e pós-BD

As espirometria pré e pós-broncodilatador foram realizadas após a suspensão da medicação controladora e de alívio 12h antes do exame. Foi utilizado o equipamento *Spirobank II* (MIR-Itália) com a técnica e interpretação de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society/European Thoracic Society*²⁷. Foi considerada resposta ao BD uma variação do VEF₁ ≥ 12% ou 200 mL em relação aos valores basais, após administração de 400 mcg de salbutamol inalatório²⁷.

ACT e C-ACT

Os questionários de *Asthma Control Test* (ACT) e *Children Asthma Control Test* (C-ACT) foram aplicados de acordo com a idade do paciente como uma parte da avaliação clínica, momento em que também foi conferida a técnica inalatória e a adesão ao CI e ao corticoide sistêmico administrado entre as consultas 1 e 2^{16,28,29}. Nos pacientes maiores de 12 anos são respondidas cinco perguntas somando escore máximo de 25 pontos, sendo 20 o nível de controle. Nos menores de 12 anos utilizou-se o C-ACT, que é composto de sete questões respondidas uma parte pela criança (quatro questões) e outra pelo cuidador (três questões), somando o total de 27 pontos, tendo 19 como o ponto de corte para definir o controle^{16,29}.

Escarro induzido

A indução do escarro foi feita com nebulizador ultrassônico (*De Villbs Healthcare*, Alemanha) segundo recomendações da *European Respiratory Society* (ERS)³⁰. Foi utilizada solução salina hipertônica a 4,5% em pacientes estáveis e com valores do VEF₁ após BD ≥ 60% ou fisiológica naqueles com o VEF₁ < 60%. O processamento seguiu as recomendações da ERS e a amostra foi considerada adequada quando os percentuais de células escamosas foram ≤ 20%, viabilidade celular ≥ 50% e a leitura de 400 ou mais células inflamatórias^{13,14,30}.

O padrão de celularidade foi considerado como: a) eosinofílico, quando o percentual de eosinófilos era $\geq 2,5\%$ e de neutrófilos $\leq 54\%$; b) neutrofílico, quando o percentual de eosinófilos era $< 2,5\%$ e de neutrófilos $> 54\%$; c) paucicelular, se eosinófilos $< 2,5\%$ e neutrófilos $< 54\%$; d) misto, se eosinófilos $> 2,5\%$ e neutrófilos $> 54\%$ ^{13, 30}.

Padrões de resposta ao corticoide sistêmico

Para definir o padrão de resposta ao corticoide sistêmico foram utilizados conjuntamente cinco parâmetros, a saber⁹:

- a) Resposta clínica: ACT ≥ 20 ou elevação de 50% do valor anterior;
- b) Resposta dos valores do VEF₁ para $\geq 80\%$ ou elevação de 15%;
- c) Resposta do VEF₁ após broncodilatador $\leq 10\%$;
- d) Resposta da FeNO: redução para valores < 24 ppb;
- e) Percentual de eosinófilos no escarro induzido: redução para $\leq 2,5\%$.

A resposta completa foi definida pela normalização de todos os parâmetros, resposta parcial quando somente um ou mais parâmetros normalizou e a ausência de resposta quando nenhum dos parâmetros melhorou⁹.

Análise estatística

A amostra do estudo foi não probalística e de um total de 31 pacientes foram avaliados 25 que conseguiram amostras satisfatórias do escarro induzido. As diferenças pré e pós-administração de prednisolona foram avaliadas pelo qui-quadrado de Mc-Nemar para variáveis categóricas; e Wilcoxon para as contínuas. A correlação de Spearman foi usada para associações entre os parâmetros e foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (número 149/10) da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características descritivas dos pacientes antes da administração do corticoide oral.

Tabela 1 - Características descritivas dos pacientes à admissão (N=31)

Variável	N (%)	Mediana
		(mín-máx)
Gênero (F)	17(54,84)	
Mediana de idade (anos)		12,12 (6,65-18,22)
História parental de atopia	29(93,55)	
Presença de tabagismo passivo	16(51,61)	
Medicação		
Dose equivalente budesonida (mcg)		800(800-1600)
β2 de longa ação	31(100,0)	
Antileucotrieno	12(38,71)	
Corticoide oral contínuo	0(0,0)	
Omalizumabe	1(3,23)	
Rinite alérgica	29(93,55)	
Não controlados (GINA)	27(87,10)	
Sintomas ≥ 2 dias/semana	6(19,35)	
Sintomas noturnos	9(29,03)	
Limitação às atividades físicas	14(45,16)	
Idade início da asma (meses)		6(0-120)
Idade início tratamento (meses)		36(4-136)
Atendimentos no pronto-socorro (12 m antes)		20(2-62)
Nível de IgE sérica (UI/mL)		501(11-3000)
Admissão prévia em UTI	7(22,58)	
Necessidade de ventilação mecânica	1(3,23)	
Corticoide sistêmico (12 m antes)	22(70,97)	
ACT abaixo do valor de referência	9(29,03)	
VEF ₁ < 80 % do previsto	14(45,16)	
Varição do VEF ₁ pós-BD ≥ 12 % do basal	4(13,79)	
FeNO > 25 ppb	19(61,29)	
Eosinófilos no escarro induzido ≥ 2,5 %	13(41,94)	

A morbidade do grupo foi elevada, com mediana de 20 exacerbações atendidas em serviço de pronto-socorro nos 12 meses anteriores ao estudo.

Quanto ao nível de controle, conforme o GINA 87% dos pacientes não estavam controlados; os 13% considerados controlados necessitavam de elevadas doses de corticoide inalado em associação com a LABA, configurando-se, assim, os dois fenótipos da asma grave refratária. Nenhum paciente estava usando corticoide sistêmico quatro semanas antes, em concordância com o critério de inclusão do estudo.

Na Tabela 2 comparam-se os pacientes com análises realizadas pré e pós-corticoide sistêmico.

Tabela 2 - Características comparativas pré e pós-corticoide (N=31)

Variável	Pré-corticoide		Pós-corticoide		Σ	p *
	N(%)	Mediana (mín-máx)	N(%)	Mediana (mín-máx)		
Peso (kg)		39,5(19,7-69,5)		39,0 (21,1-68,0)	↑22	0,001
IMC (kg/m ²)		17,4(14,1-25,2)		17,7 (13,1-25,8)	↑19	0,039
Sintomas ≥ 2 dias/sem	6(19,35)		2(6,45)		↓4	0,355
Sintomas noturnos	9(29,03)		6(19,35)		↓3	0,453
Limitação às atividades físicas	14(45,16)		7(22,58)		↓7	0,039
Uso β2 alívio ≥ 2 d/sem	11(35,48)		5(16,13)		↓6	0,109
GINA – não controlado	27(87,10)		18(58,06)		↓9	0,004
Rinite (escore)		6(0-17)		4 (0-18)	↓20	0,005
Cortisol salivar (nMol/L)		7,05(4,6-17,3)		7,0 (2,2-90,1)	↓16	0,381
ACT – não controlado	9(29,03)		6(19,35)			0,453
FeNO (ppb)		32(5-125)		14 (6-94)	↓24	<0,001
VEF ₁ (%)		84(35,98-107,2)		78,6 (46,0-108,9)	↑16	0,732
VEF ₁ / CVF (%)		81(53,42-98,0)		82,3 (60,09-96,0)	↑14	0,629
Var. do VEF ₁ BD (%)		4,9(-4,3-58)		8,0(-2,4-77,8)	↑18	0,075
Var. do VEF ₁ BD (≥12%)	4(13,79)		9(30,00)		↑ 5	0,453
Eosinófilos no escarro induzido (%)		1,5(0-37)		0,5(0-49)	↓19	0,086

Σ Número de pacientes sentido da variação entre o pré e pós-corticoide. * Mc-Nemar nas variáveis dicotômicas e Wilcoxon nas contínuas.

Após utilização da prednisolona, houve significativo aumento na mediana de peso em 22 (70,97%) pacientes e, conseqüentemente, do índice de massa

corporal em 19 (61,29%). Houve significativa redução no número de pacientes com limitação às atividades físicas, melhora do percentual do controle da asma, dos escores de rinite e dos valores da FeNO e redução no número de pacientes ACT abaixo dos níveis de controle. Não houve diferenças estatisticamente significantes nos valores do VEF₁.

Na Tabela 3 visualiza-se a resposta ao corticoide sistêmico quando se combinam de diferentes maneiras os cinco parâmetros.

Tabela 3 - Resposta ao corticoide sistêmico pela combinação gradual dos parâmetros de avaliação (N=25)

Variável	ACT+VEF₁	Anterior + Var. BD VEF1	Anterior + FeNO	Todos
Resposta completa	16(51,61%)	11(36,67%)	9(30,00%)	6(24,00%)
Resposta parcial	10(32,26%)	16(53,33%)	20(66,67%)	18(72,00%)
Sem resposta	5(16,13%)	3(10,00%)	1(3,33)	1(4,00%)
Total	31(100%)	30(100%)	30(100%)	25(100%)

À medida que se acrescentaram mais parâmetros na composição da análise reduziu-se o percentual de pacientes com resposta completa, e ocorreu elevação no percentual dos parcialmente responsivos. Quando considerados todos os parâmetros houve resposta completa em 24% dos pacientes e a maioria (72%) apresentou resposta parcial.

As Tabelas 4 e 5 apresentam as correlações encontradas entre os parâmetros utilizados na avaliação da resposta ao corticoide.

Tabela 4 - Correlação de Spearman entre os parâmetros pré-corticoide

		ACT	VEF₁	Var. VEF₁	FeNO	Eosinófilos
ACT	r	1,000	0,312	0,126	0,025	-0,214
	p	-	0,088	0,516	0,896	0,247
VEF ₁	r	0,312	1,000	-0,417*	-0,381*	-0,652**
	p	0,088	-	0,024	0,035	0,000
Var. VEF ₁	r	0,126	-0,417*	1,000	0,577**	0,384*
	p	0,516	0,024	-	0,001	0,040
FeNO	r	0,025	-0,381*	0,577**	1,000	0,475**
	p	0,896	0,035	0,001	-	0,007
Eosinófilos	r	-0,214	-0,652**	0,384*	0,475**	1,000
	p	0,247	0,000	0,040	0,007	-

* Correlação significativa a 0,05 ** Correlação significativa a 0,01.

Tabela 5 - Correlação de Spearman entre os parâmetros pós-corticoide

		ACT	VEF₁	Var. VEF₁	FeNO	Eosinófilos
ACT	r	1,000	0,325	-0,162	0,135	0,086
	p	-	0,074	0,393	0,470	0,675
VEF ₁	r	0,325	1,000	-0,592**	-0,122	-0,266
	p	0,074	-	0,001	0,524	0,188
Var. VEF ₁	r	-0,162	-0,592**	1,000	0,122	0,313
	p	0,393	0,001	-	0,522	0,127
FeNO	r	0,135	-0,122	0,122	1,000	0,593**
	p	0,470	0,524	0,522	-	0,001
Eosinófilos	r	0,086	-0,266	0,313	0,593**	1,000
	p	0,675	0,188	0,127	0,001	-

* Correlação significativa a 0,05 ** Correlação significativa a 0,01.

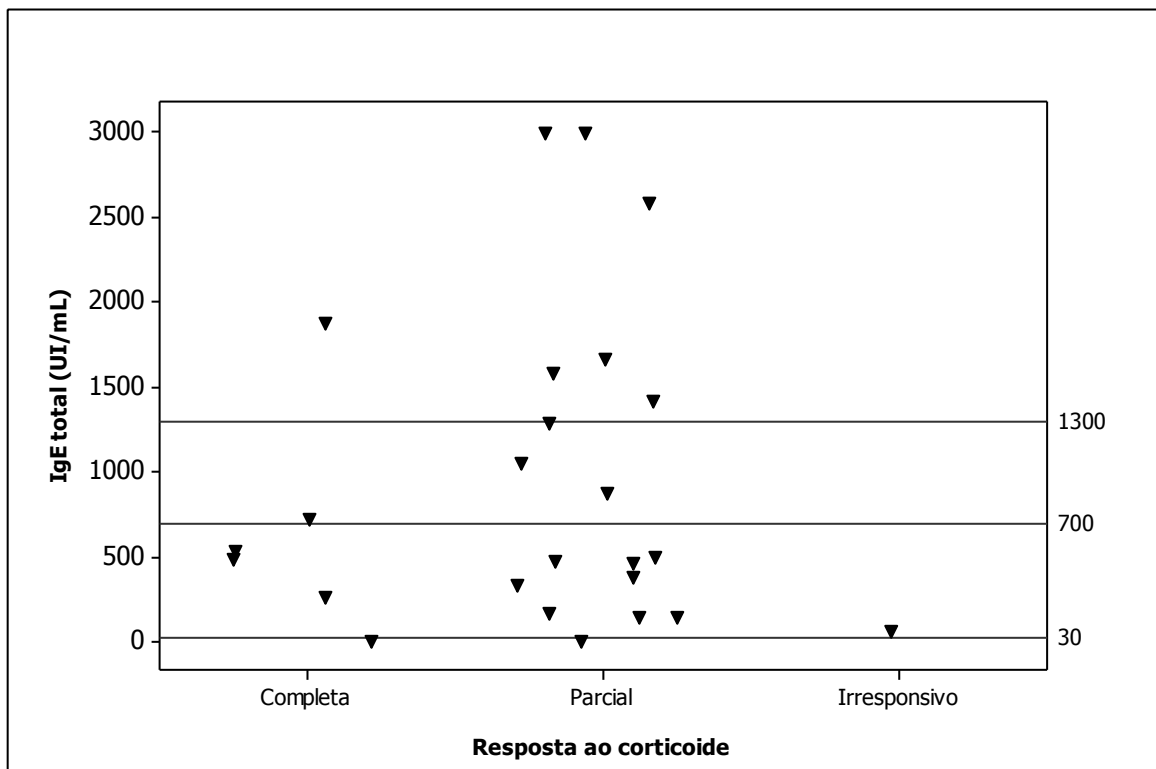
Antes da administração do corticoide percebe-se correlação inversa entre os valores do VEF₁ e da FeNO, assim como entre os valores do VEF₁ e o percentual de eosinófilos no escarro induzido. A variação do VEF₁ pós-BD, por sua vez, mostrou correlação positiva com os valores da FeNO e o percentual de eosinófilos.

Antes e após a administração do corticoide os valores da FeNO mostraram correlação positiva com o percentual de eosinófilos.

O ACT, que avalia clinicamente o paciente, não se correlacionou com os parâmetros funcionais ou valores da FeNO ou percentual de eosinófilos no escarro.

A Figura 3 ressalta a comparação da resposta ao corticoide e níveis de imunoglobulina E (IgE) sérico total.

Figura 3 - Resposta ao corticoide e níveis de IgE total



Entre os seis pacientes com resposta completa quatro teriam a opção de utilizar terapia anti-IgE pelos atuais níveis de recomendação para utilização (30 a 1300 UI/mL). Entre os 18 que tiveram resposta parcial, 11 também se encontravam nos níveis recomendados, o mesmo ocorrendo com o único paciente que foi irresponsivo. Portanto, 16 (64%) dos pacientes seriam candidatos à terapia anti-IgE e para nove (36%) restariam outras terapias alternativas ainda não padronizadas para uso em Pediatria.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que quando foram considerados todos os parâmetros recomendados para a avaliação da resposta ao corticoide, 24% dos pacientes apresentavam resposta completa, 72% resposta parcial e apenas um não foi responsivo ao corticoide sistêmico. Mostrou-se, ainda, que o padrão de resposta depende do número de parâmetros utilizados.

O percentual de pacientes com resposta completa foi duas vezes maior que o encontrado por Bossley *et al.*¹⁵, que encontraram 11% de resposta, porém esses autores utilizaram três parâmetros (VEF₁, variação do VEF₁ e FeNO), em concordância com o nosso estudo, mas os sintomas não foram avaliados pelo ACT e o percentual de eosinófilos foi avaliado a partir de amostras obtidas por meio de lavado broncoalveolar. Talvez essas diferenças metodológicas possam explicar as diferenças entre os percentuais encontrados. Aqui foram utilizados o percentual de eosinófilos obtido da celularidade do escarro induzido, que é um método não invasivo e recomendado para avaliação da resposta ao corticoide⁹.

A resposta ao corticoide, em alguns estudos, foi analisada apenas com critérios clínicos (melhoria dos sintomas) e elevação de 15% no VEF₁, como no estudo de Ranganathan *et al.*, que registraram 60% de conticorresistência entre crianças com asma grave³¹. Encontramos somente 16,13% de conticorresistência utilizando como parâmetros os critérios clínicos e a elevação ou normalização do VEF₁. Ressalta-se que o relato de sintomas de forma isolada foi utilizado por Ranganathan *et al.* como critério de avaliação clínica e não o ACT³¹.

Já Panickar *et al.*, analisando retrospectivamente uma amostra composta de sete pacientes e que utilizaram triancinolona, obtiveram redução nos valores da FeNO e do escore de sintomas em 100% dos pacientes³². Nossa análise foi prospectiva e encontrou redução no percentual de pacientes com melhoria dos sintomas, porém somente foi significativa a redução na limitação às atividades físicas, pela metade ($p=0,039$).

A diferença entre o número de parâmetros utilizados na avaliação da resposta ao corticoide é importante. Assim, quando se modifica a combinação desses também se alteram os percentuais de pacientes com resposta completa, parcial ou irresponsivos. Quando considerado o padrão de resposta baseado apenas na resposta clínica (ACT) somada à melhora de 15% ou normalização do

VEF₁, encontrou-se que 51,6% tinham resposta completa. Esse percentual reduziu-se para 36,7%, 30% e 24% ao se acrescentar, respectivamente, a variação do VEF₁ pós-BD e os valores da FeNO e celularidade no escarro induzido. Esses dados demonstram que quanto mais parâmetros são acrescentados, mais rigorosa fica a análise de resposta ao corticoide, sugerindo a necessidade de os trabalhos utilizarem a mesma padronização de parâmetros.

Em pacientes asmáticos, a percepção dos sintomas frequentemente é pobre¹⁵ e não se constatou qualquer correlação entre o ACT, que avalia sintomas, e os outros parâmetros, mas houve correlação estatisticamente significativa entre o VEF₁ e o percentual de eosinófilos no escarro ($r = -0,65$; $p < 0,001$) entre a variação do VEF₁ ao BD e à FeNO ($r = 0,577$; $p = 0,001$) e também correlação positiva entre a FeNO e o percentual de eosinófilos ($r = 0,48$; $p = 0,07$), que permaneceu mesmo após a administração de corticoide sistêmico ($r = 0,58$; $p = 0,02$). Payne *et al.* também referiram, em crianças com asma de difícil tratamento, correlação positiva entre a FeNO e o percentual de eosinófilos após administração do corticoide ($r = 0,54$; $p = 0,03$), porém não encontraram qualquer correlação entre a ausência de sintomas e a FeNO e entre a ausência de sintomas e o percentual de eosinófilos na biópsia endobrônquica¹⁰. Nossos dados são consistentes com os desses autores, porém utilizando o percentual de eosinófilos do escarro induzido, que é um método não invasivo.

No entanto, até que seja conhecido qual dos parâmetros é preditivo de um resultado favorável, é difícil afirmar qual seria o melhor deles para antever a resposta ao corticoide⁹. Com essa ressalva em uma criança corticossensível, faz sentido tentar mantê-la com a dose mais baixa possível de prednisolona, mas quando o corticoide sistêmico não puder ser mais reduzido a níveis toleráveis, outras opções terapêuticas devem ser analisadas, entre elas o omalizumabe (se dentro dos critérios), metotrexate ou ciclosporina, que seriam também opções para os irresponsivos ao corticoide⁹.

Frente a essas considerações e com as ressalvas identificadas, a avaliação da resposta ao corticoide em crianças e adolescentes com asma grave é justificada e tem aplicabilidade clínica, mas deve-se levar em consideração que alguns pacientes evoluem com obstrução fixa de vias aéreas. Payne *et al.* encontraram, em 30,6% de sua amostra, que o VEF₁ permaneceu abaixo de

80%¹². Na presente amostra, em 45,16% dos nossos pacientes o VEF₁ permaneceu abaixo de 80%, sinalizando para a possibilidade de remodelamento.

Essas considerações têm aplicabilidade clínica, pois em pacientes com obstrução fixa em vias aéreas é possível que, após a administração de prednisolona, não ocorra a tão almejada normalização da função ou mesmo a elevação de 15% em relação aos valores pré-corticoides.

Quanto à variação do VEF₁ pós-BD, 30% dos pacientes tiveram resposta ao BD \geq 12% após utilização do corticoide sistêmico, achado também observado por Bossley *et al*¹⁵. Outros pesquisadores consideraram o percentual de 9% como referência para resposta do VEF₁ ao BD e encontraram em duas publicações diferentes que 38,1 e 40% das crianças avaliadas permaneceram com a variação do VEF₁ pós-BD^{13,14}.

Os pacientes com resposta parcial corresponderam ao maior percentual em nossa amostra (72%) e são semelhantes aos achados de outros autores (80%)¹⁵. Em nossa amostra 2/3 dos parcialmente responsivos estavam expostos ao tabagismo passivo, mesmo após várias recomendações para a cessação do tabagismo durante o acompanhamento. O tabagismo passivo é um fator que reduz a resposta ao corticoide³³. Talvez seja essa a possível explicação de que os pacientes mesmo usando elevadas doses de corticoide inalado associado ao LABA e ao antileucotrieno, ainda assim, após a administração sistêmica de corticoide oral, terem apresentando resposta parcial.

Antes de se acrescentarem novas estratégias terapêuticas, como a terapia anti-IgE, é necessário melhorar ao máximo a exposição aos alérgenos e afastar o tabagismo^{8,9}. Na presente pesquisa entre os 25 pacientes avaliados quanto a resposta ao corticoide, 16 (64%) se encontravam nos níveis de IgE recomendados, porém 62,5% desses eram expostos ao tabagismo passivo no domicílio. Por outro lado, nove pacientes, por não apresentarem níveis de IgE consistentes com a indicação para terapia anti-IgE, poderiam ser identificados como candidatos a outras terapias alternativas, como metotrexate ou ciclosporina. Cabe ressaltar que entre os candidatos para terapia anti-IgE quatro ainda poderiam receber doses mais elevadas de corticoide inalatório ou corticoide sistêmico, pois apresentavam o padrão de resposta completa ao corticoide.

Nosso estudo apresenta limitações. A primeira delas é que se trata de estudo conduzido em uma coorte de paciente muito selecionada quanto à gravidade da asma, não podendo ser extrapolado para outras formas da asma.

Outra limitação é quanto aos métodos de aferir a adesão ao corticoide oral administrado, apesar de termos aferido adesão a partir de duas estratégias, pela mensuração dos comprimidos e pela dosagem do cortisol salivar. Com exceção de um paciente, todos levaram as caixas para que pudessem ser calculadas as taxas de adesão com conferência do número de comprimidos utilizados.

Quanto ao nível de cortisol salivar, dois pacientes apresentaram elevação acima dos níveis de referência de normalidade do método (19,7 nmol/L entre 7:00 e 8:00 da manhã), porém ambos apresentaram elevação do peso e da pressão arterial, o que sugere a utilização da prednisolona. Bakkeheim *et al.* concluíram que crianças com asma e em uso de doses moderadas ou altas de corticoides inalados apresentaram níveis de cortisol salivar basal reduzido em comparação com os que usam baixa dose, ou nenhuma²².

Os estudos que utilizaram o cortisol sérico¹⁰⁻¹⁵ só o fizeram em um momento isolado, ou seja, após duas semanas de administração do corticoide sistêmico, portanto talvez se o fizessem pré-corticoide sistêmico teriam encontrado níveis de supressão, como em nosso estudo, considerando que os pacientes também utilizavam altas doses de corticoide inalado. Optamos pela utilização do cortisol salivar não somente por sua correlação com o cortisol sérico²⁴⁻²⁶, mas também pela facilidade de execução. Portanto os valores basais de cortisol salivar pela manhã podem ser úteis na monitorização de crianças asmáticas em tratamento com corticosteroides inalados²².

Quanto aos efeitos adversos secundários à utilização do corticoide sistêmico, além da elevação dos níveis pressóricos em alguns pacientes, em um único paciente foram notificadas outras reações como cefaleia, edema facial e dor abdominal, porém com duas semanas de manejo clínico a evolução foi satisfatória. A possibilidade de ocorrência de outros efeitos adversos e de maior gravidade foi uma das justificativas para não se ter optado pela triancinolona injetável, que foi utilizada em alguns estudos^{12,14,15,32} como garantia de adesão ao corticoide sistêmico. Ademais, a única apresentação sistêmica de triancinolona disponível em nosso meio é regulamentada para uso intra-articular.

Em conclusão, a maioria de nossos pacientes foi parcialmente responsiva à administração do corticoide sistêmico e a corticorresistência foi rara. A realização de prova de resposta ao corticoide sistêmico utilizando todos os parâmetros mostrou aplicabilidade clínica ao indicar quais pacientes podem ser beneficiados com outras estratégias terapêuticas como a anti-IgE e quais necessitam de tratamentos com novas drogas ainda não preconizadas ou a serem desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:926-38.
2. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11(2):115-21.
3. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7:190-195.
4. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, Benedictis FM, De Jongste JC, *et al.* Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2011; 37:432-440.
5. Global initiative for asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention; [acessado em 15/08/2013]. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>.
6. Cruz AA, Fernandes ALG, Pizzichini E, Fiterman J, Pereira LFF, Jones M, *et al.* Diretrizes para o Manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2012. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(supl.1):S1-S46BTPS.
7. Hedlin G, Benedictis FM, Bush A. Problematic severe asthma. *Eur Respir Monogr.* 2012; 56:22-39.
8. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, Benedictis F, *et al.* Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J.* 2011; 38:947-958.
9. Bush A, Fleming L. Phenotypes of refractory-severe asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12:177-181.
10. Payne DNR, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and mucosal eosinophilic inflammation in

- children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1376-1381.
11. Payne DNR, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax.* 2001; 56:345-350,
 12. Payne DNR, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A, *et al.* Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004; 59:862-869.
 13. Lex C, Payne DNR, Zacharasiewicz A, Li AM, Nicholson AG, Wilson NM, *et al.* Is a Two-Week Trial of Oral Prednisolone Predictive of Target Lung Function in Pediatric Asthma? *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39:521-27.
 14. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, Zacharasiewicz A, Erin E, Hansel TT, *et al.* Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma *Ped Pulm.* 2007; 42:298-30.
 15. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DNR, Wilson N, Tsartsali L, *et al.* Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J.* 2009; 34:1052-9.
 16. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, *et al.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1):59-65.
 17. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, *et al.* Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012; 67(1):18-24.
 18. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010; 125(2).
 19. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
 20. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31(4):616-24.
 21. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy.* 2007; 62(3):310-6.
 22. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Burney P, Lodrup Carlsen KC. Reduced basal salivary cortisol in children with asthma and allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 2010; 99:1705–1711.

23. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta*. 1981; 110:245-253.
24. Nelson HS, Stricker W, Casale TB, Raff H, Fourre JA, Aron DC, Newman KB. A comparison of methods for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(3):319-26.
25. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav*. 2007; 90(1):43-53.
26. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):912-30.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al*. Standardisation of lung function testing: the authors' replies to readers' comments. *Eur Respir J*. 36. Switzerland. 2010, p. 1496-8.
28. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Jr A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: Validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010; 36:159-166.
29. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:817-25.
30. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, *et al*. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37:19s-23s.
31. Ranganathan SC, Payne DNR, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult Asthma: Defining the problems. *Pediatric Pulmonol*. 2001; 31:114-120,
32. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42:573-578.
33. Kobayashi Y, Bossley C, Gupta A, Akashi K, Tsartsali L, Mercado N, *et al*. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*. 2014; 145(2):305-12.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término desse trabalho pudemos constatar que vários desdobramentos são necessários na abordagem dos pacientes com asma grave não controlada. Entre certezas e incertezas delinea-se como correta a importância da reavaliação contínua do paciente com asma grave em uma perspectiva multidisciplinar e multifatorial com o objetivo de identificar os fenótipos da asma grave não controlada, particularmente enfatizando as diferenças entre a asma de difícil controle e a asma grave refratária em crianças e adolescentes.

O protocolo de acompanhamento proposto pelos *experts* da OMS demonstrou-se de grande aplicabilidade na prática clínica, porém exige a monitoração contínua dos pacientes em centro multidisciplinar voltado para esta abordagem ampla e com disponibilidade de recursos humanos, técnicos com a construção de relações interpessoais duradouras capazes de promover um vínculo de confiança indispensável para se atingir as modificações necessárias.

A avaliação da taxa de adesão de uma forma ampla é um desafio cotidiano que envolve múltiplas habilidades e competências que são testadas a cada consulta. Os métodos disponíveis para aferir a adesão não são plenos na detecção das falhas e o profissional que cuida da criança e do adolescente com asma grave precisa saber valorizar as diversas maneiras que o paciente expõe para expressar as falhas na adesão.

Portanto mesmo mantendo uma taxa de adesão superior ou igual a 80% alguns pacientes não se controlaram apesar da utilização de múltiplos controladores. Assim delinham-se as incertezas. Por que eles não se controlaram? Teriam eles os mesmos padrões de resposta inflamatória dos pacientes que se controlaram? Sabe-se que o eosinófilo ativado tem vários receptores diferentes em sua membrana e talvez o tradicional modelo de resposta dicotômica TH2 *versus* TH1 seja incapaz de responder a esses questionamentos.

O que representa essa resposta parcial ao corticoide sistêmico? Qual seria a intervenção necessária? Tratamento fenótipo específico? Ou essa resposta seria modelada precocemente na infância, por múltiplas infecções virais em um sistema imune ainda imaturo e geneticamente predisposto?

Em 45,16% a administração de prednisona não levou à tão almejada normalização do VEF_1 e é sabido que o remodelamento das vias aéreas pode ter seu início ainda na infância. Assim não seria tão simplesmente aumentando as doses de corticoide inalatório, associados ou não a outros controladores, que obteríamos o adequado controle em todos os pacientes.

Essa discussão, por outro lado, passa pelo princípio de que todos os medicamentos preconizados estejam disponíveis ao paciente para que se possa adequar o tratamento ao nível de controle indicado e com isso identificar aqueles que não se controlam.

Os níveis de IgE associados a alguns outros critérios são suficientes para definir os candidatos à terapia anti-IgE, porém após a prova de resposta ao corticoide sistêmico pudemos definir entre os pacientes com níveis de indicação à terapia anti-IgE, quais teriam também a opção de utilização de níveis mais elevados de corticoide oral ou introdução do corticoide sistêmico e quais são os verdadeiros candidatos às novas estratégias de tratamento ainda não definidas em pediatria.

Frente a essas considerações ensaios clínicos multicêntricos, excluindo todos os pacientes de difícil tratamento, são necessários para avaliar novas terapêuticas para pacientes com asma grave refratária.

APÊNDICE E ANEXOS

APÊNDICE A - PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome: _____ Nº: _____ DN: _____

VISITA 1: _____ Data: _____

Variáveis sociodemográficas

DN: _____ Gênero: _____ Idade: _____ a

Endereço: _____

Telefones: _____

Pai- profissão: _____ escolaridade: _____ [anos completos]

Mãe- profissão: _____ escolaridade: _____ [anos completos]

História familiar de: [s/n]

rinite atópica: _____ asma: _____ eczema: _____
 tabagismo pai: _____ mãe: _____ pai e mãe: _____ outros familiares: _____
 Tabagismo materno ativo na gravidez: _____
 Tabagismo materno passivo na gravidez: _____

Idade de início: [idade/anos]

Sintomas:

Do diagnóstico de asma: _____

Do corticoide inalatório: _____ [mês e ano]

Hospitalizações:

Nº de total de hospitalizações desde o diagnóstico de asma: _____

Nº de permanência em PA desde o diagnóstico de asma: _____

Nº de hospitalizações/permanência em PA nos últimos 12 meses: _____

Nº de total de admissões em CTI desde então: _____ Usou VM: [s/n]

Nº de admissões em CTI nos últimos 12 meses: _____

Nº de consultas de urgência nos últimos 12 meses: _____

Nº de cursos de corticoide oral nos últimos 12 meses: _____


Teste alérgico

Data: / /		<i>Dermat. Pteronyssinus</i>	mm	Pelo de cão	mm	<i>Periplaneta americana</i>	mm
Controle positivo	mm	Dermat. Farinae	mm	Pelo de gato	mm	<i>Alternaria alternata</i>	mm
Controle negativo	mm	<i>Blomia tropicalis</i>	mm	<i>Blatella germânica</i>	mm	<i>Aspergillus</i>	mm

APÊNDICE B - Ficha de Acompanhamento Funcional

 Ficha de Acompanhamento - Funcional Centro Multidisciplinar para Asma de Dificil Controle																								
N° HCL:		N° CEMAD				Paciente:								Sexo:		Idade:								
Nome mãe:						DN :								Telefone:										
Endereço:																								
* Convertido para equação de Polgar / após 14a Knudson																								
DATA	Peso	Altura	CVF (L)	CVF(%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF	PFE (L)	PFE (%)	FEF 25/75(L)	FEF 25/75(%)	CVF BD(L)	CVF BD(%)	Variac. CVF (mL)	Variac. CVF (%)	VEF ₁ BD (L)	VEF ₁ BD(%)	Variac. VEF ₁ (mL)	Variac. VEF ₁ (%)	FEF 25/75 BD (L)	FEF 25/75 BD (%)	Variac. FEF 25/75(ml)	Variac. FEF 25/75(%)	
17/06/2011	31,0	146	2,7	59,6	0,86	36,0	53,4	2,72	48,0	0,46	16,0	1,62	60,0	10	0,37	0,90	37,7	40	1,67	0,50	17,4	40,0	1,39	
01/07/2011	31,0	146	2,1	78,9	1,28	53,6	60,1	2,79	49,2	0,77	26,7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
16/09/2011	32,0	148	1,7	60	0,99	44,0	58,9	2,96	52,0	0,56	20,0	1,97	70,0	290	17,3	1,02	43,0	30	3,0	0,55	20,0	--	--	
26/09/2011	34,4	147	2	72,9	1,02	41,5	52,0	3,39	59,0	0,40	13,5	2,54	94,4	580	29,6	1,02	41,5	--	--	0,37	12,5	--	--	
30/09/2011	33,0	148	2,7	94	1,52	64,0	65,0	3,5	62,0	0,82	30,0	3,00	107,0	350	13	1,87	78,0	350	14	1,17	43,0	350	13,0	
18/05/2012	35,0	154	2,32	90,0	1,77	64,0	60,6	4,63	75,0	0,96	30,0	2,34	72,0	--	--	1,22	44,0	--	--	0,61	19,0	--	--	
22/06/2012	35,0	153	2,56	81,0	1,66	61,0	64,8	3,74	60,0	1,10	36,0	2,63	83,0	70	2,73	1,31	48,0	--	--	0,56	18,0	--	--	
17/08/2012	37,0	153	3,11	98,0	2,13	79,0	68,5	78,00	71,0	1,54	50,0	2,67	84,0	--	--	1,51	56,0	--	--	0,81	26,0	--	--	
21/09/2012	37,0	153	2,04	64,0	1,05	39,0	51,5	3,07	50,0	0,52	17,0	2,41	76,0	370	18,1	1,37	50,0	320	30,5	0,73	24,0	210	40,4	
28/09/2012	37,0	154,0	2,93	92,0	1,81	67,0	61,8	3,88	63,0	1,09	35,0	3,11	98,0	180	6,1	2,00	74,0	190	10,5	1,29	42,0	200	18,3	
07/12/2012	39,5	156,0	1,89	56,0	0,90	31,0	47,6	2,85	44,0	0,43	13,0	2,19	65,0	300	15,9	0,98	34,0	80	8,9	0,48	15,0	50	11,6	
22/02/2013	40,5	158,0	2,37	68,0	1,24	42,0	52,3	3,70	53,0	0,63	20,0	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
17/05/2013	40,0	160,0	2,87	78,0	1,44	46,0	50,2	3,90	56,0	0,61	17,0	3,19	87,0	320	11,1	1,92	61,0	480	33,3	1,11	31,0	500	82,0	
07/06/2013	41,0	161,0	1,31	35,0	0,84	26,0	64,1	2,24	32,0	0,61	17,0	2,03	55,0	720	55,0	1,10	34,0	260	31,0	0,63	17,0	20	3,3	
02/08/2013	40,0	161,0	3,14	84,0	1,87	59,0	59,6	4,13	59,0	1,08	30,0	2,16	58,0	--	--	1,14	36,0	--	--	0,65	18,0	--	--	
13/09/2013	42,5	161,0	3,54	95,0	2,77	87,0	78,2	4,86	70,0	2,55	71,0	3,42	92,0	--	--	2,13	67,0	--	--	1,33	37,0	--	--	

APÊNDICE C - Ficha de Acompanhamento Clínico, ACT, FeNO e outros

		Ficha de Acompanhamento Clínico, ACT e FeNO												
Centro Multidisciplinar para Asma de Dificil Controle														
N° HCL:		N° CEMAD		1		Paciente:								
Nome mãe:						DN :			Idade:					
Endereço:									Telefone:					
DATA	Peso	Altura	PA	FC	FR	Sat O2 (%)	Ambiente (C/PC/NC)	Adesão relato (%)	Adesão confer.(%)	GINA (C/PC/NC)	A CT	FENO	Escore Rinite	Clinico
18/11/2005	22,8	119												Três Crises
02/05/2006	23,8	122												Uso contínuo de B2
14/02/2007	25,6	126												Várias crises
05/06/2008	52,4	133	Peso parece estar errado. Essa espirometria foi feita no 5 andar										Interação em CTI	
06/10/2008	32,0	134												Início de Beta 2 longa
02/06/2010	47,1	148	XX	130	32	XX	PC	100	XX	NC	10	XX	10	Várias exacerbações
20/08/2010	49,0	148	XX	XX	XX	89	XX	XX	XX	NC	XX	XX	XX	Faiz para PA, crise grave, Saturação caiu até 89 e não respondeu ao B2
03/09/2010	49,0	148	1,3	126	22,0	XX	PC	93	76,0	NC	15	12	0,0	Crise grave PA
01/10/2010	52,5	149	110/90	80	16	97	PC	100	X	NC	20	22	0	Sibilos difusos
22/10/2010	56,5	152	100/70	76	16	97	PC	X	X	PC	20	25	0	Tosse noturna, melhora com B2
12/11/2010	57,0	150	100/80	88	16	XX	PC	100	X	C	XX	XX	2	Assintomática
04/03/2011	59,0	152	100/70	115	NI	97	C	100	100	PC	23	NI	2	Colhido escarro
06/05/2011	57,5	153,0	110/70	97	20	95	PC	100	X	PC	22	76	2	1 crise leve no período, Feno foi pós escarro
05/08/2011	59,0	155,0	100/72	84	18	95	C	100	X	PC	24	28	1	Prednisona suspensão
28/10/2011	59,0	155,0	100/70	90	12	98	C	100	100	NC	23	22	2	1 crise com CQ, uso freq. B2, tosse noturna
24/02/2012	61,7	156,0	100/70	72	16	98	C	100	X	C	25	21	9	Adesão mensurada: desprezou frascos
27/04/2012	59,0	156,0	100/70	91	18	98	C	100	X	NC	18	XX	13	Não fez FENO - Falhou sensor
22/06/2012	59,0	156,0	100/80	88	18	98	C	100	100	NC	20	XX	1	Não fez FENO - Falhou sensor
31/08/2012	58,5	156,0	90/60	80	20	98	PC	100	X	PC	24	11	2	
23/11/2012	60,5	156,0	85/60	80	16	95	C	97	80	PC	24	26	1	
22/03/2013	64,0	157,0	96/70	86	18	98	PC	90	87	NC	18	26	0	Em exacerbação
26/04/2013	64,8	157,0	110/82	86	16	98	PC	100	X	C	25	22	1	Assintomática
10/05/2013	64,5	157,0	100/60	81	16	98	PC	100	67,3	NC	20	16	0	Em exacerbação devido IVAS
28/06/2013	64	158	90/60	79	16	98	PC	95	95	C	25	33	0	Assintomática
20/09/2013	65	158	100/70	78	18	99	PC	93	85	NC	17	74,6	2	IVAS

APÊNDICE D – Características individuais pelos parâmetros pré e pós-corticoide e padrão de resposta ao corticoide

Reg	Idade	ACT		VEF ₁ %		Σ VEF ₁ BD %		FeNO ppb		Eosinófilos (%)		Resposta
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
24	11,4	23	24	92,1	80,9	3,6	13,1	29	18	21,75	0,0	Parcial
22	17,2	24	24	95,0	99,0	7,0	10,0	85	14	1,25	14,5	Parcial
29	15,3	25	25	95,1	94,9	8,0	8,5	84	19	0,66	0,0	Completa
46	8,2	15	17	52,0	53,6	58,0	77,8	50	12	36,0	2,0	Parcial
60	7,8	15	17	92,5	68,4	4,7	7,7	32	8	0,25	0,0	Parcial
8	8,2	23	20	107,2	107,4	3,9	1,1	9	13	0,00	0,0	Completa
48	11,1	13	18	51,7	57,8	*	19,8	39	14	2,75	0,0	Parcial
16	10,3	22	24	85,5	84,0	-2,3	-2,3	20	19	1,0	0,5	Completa
38	16,0	25	25	75,0	78,0	9,0	6,0	14	16	1,5	0,25	Parcial
1	15,0	23	24	88,4	100,0	7,1	3,0	71	24	19,0	1,25	Parcial
45	14,6	24	22	91,3	86,8	8,9	14,5	79	94	13,0	37,5	Parcial
53	6,7	21	15	55,5	62,4	4,9	37,6	24	24	28,0	49,0	Irresponsivo
58	13,7	12	23	51,4	46,0	31,5	39,0	125	62	5,75	20,0	Parcial
17	9,4	24	25	97,8	87,9	1,7	9,4	10	9	0,25	0,0	Completa
55	13,8	13	12	82,1	78,6	-4,3	-2,4	7	6	1,0	0,0	Parcial
31	12,1	25	24	67,6	73,3	6,1	0,9	31	15	1,25	0,75	Parcial
49	12,1	16	23	46,5	67,7	*	14,0	35	12	37,0	27,0	Parcial
35	11,0	19	21	77,2	80,7	1,0	8,0	24	11	3,5	0,0	Completa
47	8,8	15	19	102,5	73,0	2,5	15,4	5	7	0,5	0,0	Parcial
2	17,2	23	24	84,0	85,0	8,0	6,0	49	54	0,66	14,5	Parcial
56	18,2	21	18	90,0	92,0	1,5	1,0	78	22	1,5	0,5	Parcial
25	17,2	12	24	72,7	71,0	7,0	10,0	76	27	14,75	5,75	Parcial
27	16,5	18	22	67,0	78,3	17,0	8,0	46	12	35,75	0,75	Parcial
28	12,4	23	23	54,1	74,0	35,0	11,0	32	20	6,0	0,0	Parcial
50	9,7	23	24	76,2	72,2	9,4	46,0	43	11	0,0	*	*
34	8,5	21	25	102,5	96,1	2,5	6,1	5	8	0,25	*	*
65	7,6	24	27	95,4	87,5	5,6	1,7	21	14	0,0	*	*
10	14,7	22	24	77,4	74,5	-0,3	3,1	15	10	0,0	*	*
18	13,3	24	24	36,0	53,6	1,7	*	48	39	18,0	1,0	*
42	9,6	22	19	103,3	102,4	-0,5	1,4	14	12	0,0	0,0	Completa
26	10,1	25	24	101,1	108,9	4,4	5,9	35	9	1,75	*	*

APÊNDICE E - Correlação de Spearman entre QV e demais parâmetros pré-corticoide

		QV	ACT	VEF ₁	Var. VEF ₁	FeNO	Eosinófilos
QV	r	1,000	0,704	0,477	-0,320	0,057	-0,376
	p	-	0,000	0,014	0,128	0,782	0,058
ACT	r	0,704	1,000	0,312	0,126	0,025	-0,214
	p	0,000	-	0,088	0,516	0,896	0,247
VEF ₁	r	0,477	0,312	1,000	-0,417*	-0,381*	-0,652**
	p	0,014	0,088	-	0,024	0,035	0,000
Var. VEF ₁	r	-0,320	0,126	-0,417*	1,000	0,577**	0,384*
	p	0,128	0,516	0,024	-	0,001	0,040
FeNO	r	0,057	0,025	-0,381*	0,577**	1,000	0,475**
	p	0,782	0,896	0,035	0,001	-	0,007
Eosinófilos	r	-0,376	-0,214	-0,652**	0,384*	0,475**	1,000
	p	0,058	0,247	0,000	0,040	0,007	-

* Correlação significativa a 0,05 ** Correlação significativa a 0,01

APÊNDICE F - Correlação de Spearman entre QV e demais parâmetros pós-corticoide

		QV	ACT	VEF ₁	Var. VEF ₁	FeNO	Eosinófilos
QV	r	1,000	0,588	0,291	-0,440	0,077	-0,379
	p	-	0,001	0,126	0,017	0,691	0,062
ACT	r	0,588	1,000	0,325	-0,162	0,135	0,086
	p	0,001	-	0,074	0,393	0,470	0,675
VEF ₁	r	0,291	0,325	1,000	-0,592**	-0,122	-0,266
	p	0,126	0,074	-	0,001	0,524	0,188
Var. VEF ₁	r	-0,440	-0,162	-0,592**	1,000	0,122	0,313
	p	0,017	0,393	0,001	-	0,522	0,127
FeNO	r	0,077	0,135	-0,122	0,122	1,000	0,593**
	p	0,691	0,470	0,524	0,522	-	0,001
Eosinófilos	r	-0,379	0,086	-0,266	0,313	0,593**	1,000
	p	0,062	0,675	0,188	0,127	0,001	-

* Correlação significativa a 0,05 ** Correlação significativa a 0,01

ANEXO A – Asthma Control Test - ACT maiores de 12 anos

Nome: _____ Data: _____

Nas últimas quatro semanas:	
Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?	
<input type="checkbox"/>	Nenhuma vez
<input type="checkbox"/>	Poucas vezes
<input type="checkbox"/>	Algumas vezes
<input type="checkbox"/>	Maioria das vezes
<input type="checkbox"/>	Todo o tempo
Q2. Como está o controle da sua asma?	
<input type="checkbox"/>	Totalmente descontrolada
<input type="checkbox"/>	Pobremente controlada
<input type="checkbox"/>	Um pouco controlada
<input type="checkbox"/>	Bem controlada
<input type="checkbox"/>	Completamente controlada
Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?	
<input type="checkbox"/>	De jeito nenhum
<input type="checkbox"/>	Uma ou duas vezes por semana
<input type="checkbox"/>	Três a seis vezes por semana
<input type="checkbox"/>	Uma vez ao dia
<input type="checkbox"/>	Mais que uma vez ao dia
Q4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?	
<input type="checkbox"/>	De jeito nenhum
<input type="checkbox"/>	Uma ou duas vezes
<input type="checkbox"/>	Uma vez por semana
<input type="checkbox"/>	Duas ou três noites por semana
<input type="checkbox"/>	Quatro ou mais noites por semana
Q5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?	
<input type="checkbox"/>	De jeito nenhum
<input type="checkbox"/>	Uma vez por semana ou menos
<input type="checkbox"/>	Poucas vezes por semana
<input type="checkbox"/>	Uma ou duas vezes por dia
<input type="checkbox"/>	Três ou mais vezes por dia

O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, as quais valem de 1 a 5 pontos. As respostas que indicam maior controle da asma devem receber maior pontuação. Dessa forma, o escore do questionário varia entre 5 e 25 pontos: quanto maior o escore, mais controlada é a asma.

Anexo F – Parecer do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0449.0.203.000-10

Interessado(a): **Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar**
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

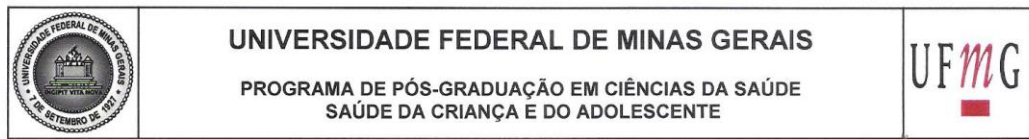
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de novembro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Asma de difícil controle: aspectos clínicos, funcionais, radiológicos, dos marcadores inflamatórios e da qualidade de vida**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo G – Folha de Aprovação



FOLHA DE APROVAÇÃO

ASMA GRAVE REFRATÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: O GRANDE DESAFIO - Avaliação da resposta ao corticoide a partir de parâmetros clínicos, funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório

WENDERSON CLAY CORREIA DE ANDRADE

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

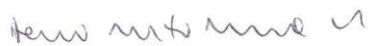
Aprovada em 12 de dezembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:



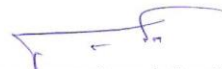
Prof.ª Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar - Orientador
UFMG



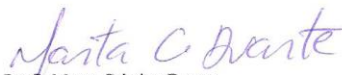
Prof.ª Cláudia Ribeiro de Andrade
UFMG



Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos
UFMG



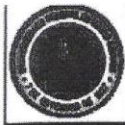
Prof. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho
UFBA



Prof.ª Marta Cristina Duarte
UFJF

Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2014.

Anexo H – Ata da Defesa de Tese do Aluno



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO WENDERSON CLAY CORREIA DE ANDRADE

Realizou-se, no dia 12 de dezembro de 2014, às 14:00 horas, na sala 150, 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada "ASMA GRAVE REFRATÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: O GRANDE DESAFIO Avaliação da resposta ao corticóide a partir de parâmetros clínicos, funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório", apresentada por WENDERSON CLAY CORREIA DE ANDRADE, número de registro 2011659900, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos professores doutores: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar - Orientadora (UFMG), Cláudia Ribeiro de Andrade (UFMG), Paulo Augusto Moreira Camargos (UFMG), Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho (UFBA) e Marta Cristina Duarte (UFJF).

A Comissão considerou a tese:

 Aprovada Reprovada

12/12/2014
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina / UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 150 - 5º andar
CEP: 30138-100 - Funcionários - BH/MG

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2014.

Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

Prof.^a Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar (Doutora)

Cláudia Ribeiro de Andrade

Prof.^a Cláudia Ribeiro de Andrade (Doutora)

Paulo Augusto Moreira Camargos

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos (Doutor)

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Prof. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho (Doutor)

Marta Cristina Duarte

Prof.^a Marta Cristina Duarte (Doutor)