

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

**ASMA GRAVE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: fatores  
associados à exacerbação e evolução da função pulmonar**

**MÔNICA VERSIANI NUNES PINHEIRO DE QUEIROZ**

**Belo Horizonte**  
**2016**

**MÔNICA VERSIANI NUNES PINHEIRO DE QUEIROZ**

**ASMA GRAVE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: fatores  
associados à exacerbação e evolução da função pulmonar**

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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**  
**2016**

Q384a Queiroz, Mônica Versiani Nunes Pinheiro de.  
Asma grave em crianças e adolescentes [manuscrito]: fatores associados à exacerbação e evolução da função pulmonar. / Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz. - - Belo Horizonte: 2016.  
90f.: il.  
Orientador (a): 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. 2. Exacerbação dos Sintomas. 3. Fatores de Risco. 4. Espirometria. 5. Testes de Função Pulmonar. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Lasmar, Laura Maria de Lima Belizário Facury. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WF 553

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

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

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof<sup>a</sup>. Adelina Martha dos Reis

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

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

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina C. Gama

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>a</sup>. Cláudia Regina Lindgren Alves

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof. Eduardo Araújo Oliveira

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof. Jorge Andrade Pinto

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

Prof<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Prof<sup>a</sup>. Juliana Gurgel – Titular

Prof<sup>a</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof<sup>a</sup>. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Suelen Rosa de Oliveira – Discente Titular

A Deus,  
Que tornou tudo possível,  
princípio e fim de todas as coisas.

Ao Oswaldo,  
meu melhor amigo, amor suave e constante.

Aos nossos filhos,  
Joana e Saulo,  
Cumprimentos das promessas de Deus.

A minha mãe,  
exemplo de ética e de atitude  
diante das dificuldades da vida.

Ao meu irmão,  
pelos inesquecíveis momentos de alegria,  
desde o velocípede dois-irmãos.  
Companheiro de muitas jornadas.

## AGRADECIMENTO

Num encontro casual, minha amiga de longa data me perguntou: o que está faltando para ver de novo aquele brilho nos seus olhos ? Lembrei-me do sonho, adormecido, de avançar na carreira acadêmica. No meio dessa jornada, ela se tornou mais amiga e a admiração só cresceu! Quero ter pelo menos um pouco só da sua garra, da habilidade e, sobretudo, do amor com que ela faz todas as coisas. Minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, que pega na mão e ensina a fazer e me estimula a ser a cada dia melhor! Convicção de que a verdadeira amizade vai além do tempo e nos leva além de nós mesmos.

Aos colegas e amigos, aos pequenos pacientes e equipe da Santa Casa de Belo Horizonte, onde o amor de doação de uma forma prática e diária foi vivido intensamente. Convicção de que a ciência sem o amor nada valeria.

À Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, lugar de começo, de despertar o amor e a paixão no desafio do ensinar e aprender, ciclo interminável. Convicção de que bons começos são as estruturas que nos conduzem firmemente.

Aos colegas da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), pelo apoio, incentivo em todos os momentos, proporcionando sempre um ambiente de amizade, de crescimento. Lugar onde o desejo de prosseguir na carreira acadêmica se materializou. Convicção de que juntos somos melhores.

Aos alunos da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, que desafiam e motivam às vezes com curiosidades primárias, outras vezes descortinando raciocínio clínico espetacular, surpreendente. Convicção de que o saber é inesgotável e de mão dupla.

Aos colegas do Centro Multidisciplinar de Asma de Difícil Controle (CEMAD), onde como equipe vivemos descobertas crescentes com cada paciente. Compartilhar de experiências e aprendizado constante. Convicção de que o ambiente de confiança e amizade gera prazer e traz leveza àquilo que fazemos.

Aos nossos pacientes com asma grave que, na fronteira onde parece que tudo foi tentado despertam a expectativa, o desejo de fazer mais. Convicção cada vez mais forte de que Aquele que criou todas as coisas é Quem nos capacita

Aos amigos da Igreja Batista Central, pelas orações incessantes, cuidado e ferramentas de Deus em todos os momentos. Minhas amigas da célula, em nossos encontros semanais, que compartilharam minhas limitações, minhas necessidades e me cobriram de orações. Convicção de que as orações nos levam a lugares que não imaginávamos alcançar.

Minha família, meu oásis, minha fortaleza, lugar de descanso, paz e equilíbrio constantes, animam, motivam e apoiam em todo o tempo, que me levam além. O melhor de tudo, de todas as horas, sombra em que o amor que sempre alegra inspira sem barreiras. Convicção de que a família é tesouro, benção de Deus.

“Então, desembaracemo-nos de nossas bagagens!  
De uma vez por todas, entreguemos a Ele as nossas cargas.  
Vamos pegá-lo em sua Palavra! "Vinde a mim,  
todos os que estais cansados e sobrecarregados, e eu vos aliviarei" (Mt 11.28).  
Descansar da carga de um deus pequeno. Por quê? Porque achei o Senhor.  
Descansar de fazer as coisas do meu modo. Por quê? Porque o Senhor é o meu Pastor.  
Descansar das necessidades infindáveis. Por quê? Porque nada me faltará.  
Descansar das fadigas. Por quê? Porque Ele me faz descansar.  
Descansar da preocupação. Por quê? Porque Ele me conduz.  
Descansar do desespero. Por quê? Porque Ele refrigera a minha alma.  
Descansar da culpa. Por quê? Porque Ele me guia pela vereda da justiça.  
Descansar da arrogância. Por quê? Por amor do Seu nome.  
Descansar do vale da morte. Por quê? Porque Ele me leva através dEle.  
Descansar da sombra da aflição. Por quê? Porque Ele me guia.  
Descansar do medo. Por quê? Porque a Sua presença me conforta.  
Descansar da solidão. Por quê? Porque Ele está comigo.  
Descansar da vergonha. Por quê? Porque Ele preparou para mim  
uma mesa na presença dos meus inimigos.  
Descansar dos meus desapontamentos. Por quê? Porque Ele me unge.  
Descansar da inveja. Por quê? Porque meu cálice transborda.  
Descansar da dúvida. Por quê? Porque Ele me segue.  
Descansar da saudade. Por quê? Porque habitarei na casa do meu Senhor para sempre.  
E amanhã, quando, pela força do hábito,  
você pegar de volta a sua bagagem, largue-a de novo.  
Deponha-a outra vez e novamente, até aquele doce dia em que você descobrirá  
que não a está pegando de volta.  
E naquele dia, quando você sentir a carga suspensa,  
quando houver dado um passo no sentido de viajar sem bagagem,  
quando tiver energia para ponderar sobre os mistérios da vida, faça-me um favor.  
Caminhe pelo saguão e vire à esquerda. Espere a sua vez atrás das cordas vermelhas.  
Dê uma boa e longa olhada na Mona Lisa, e diga-me:  
o que há de especial nela, afinal?”<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Lucado M. Aliviando a bagagem. CPAD, 2002, p. 123-127. ISBN: 85-263-0462-3.

## 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 quatro artigos:

Artigo 1 (revisão) - *Severe Pediatric Asthma Refractory to Treatment: The Ongoing Challenge of Exacerbation*

Artigo 2 (revisão) - A função pulmonar caracteriza asma grave pediátrica?

Artigo 3 (original) - Redução das exacerbações na asma grave pediátrica: um objetivo alcançável? Um estudo da vida real

Artigo 4 (original) - Comprometimento da função pulmonar em crianças e adolescentes com asma grave

O artigo 1 encontra-se em processo de submissão, por convite, e foi traduzido e adaptado ao padrão editorial do periódico *Journal of Clinical Research in Pulmonology*. Os demais artigos serão formatados segundo as normas editoriais de cada periódico que serão encaminhados: o artigo 2, para a Revista Médica de Minas Gerais. Os artigos 3 e 4 serão submetidos ao processo de tradução, de acordo com o padrão editorial do periódico *BMC Pulmonary Medicine*.

Nos artigos originais foi realizado o maior número de análises, de forma a explorar ao máximo os dados obtidos. As análises expostas no artigo 3 superaram o número de tabelas sugerido pelas normas editoriais vigentes na maioria dos periódicos, porém, após discussão e recomendação dos examinadores, a versão a ser submetida à publicação será adaptada a um número de figuras e/ou tabelas mais conveniente.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
$\Delta$	Varição
$\mu\text{g}$	Micrograma
ACOS	<i>Asthma COPD overlap syndrome</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ADT	Asma de difícil tratamento
AG	Asma grave
AGP	Asma grave pediátrica
AGPRT	Asma grave pediátrica resistente ao tratamento
AGRT	Asma grave resistente ao tratamento
ARIA	<i>Allergic rhinitis and its impact in asthma</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Broncodilatador
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEMAD	Centro Multidisciplinar de Asma de Difícil Controle
CINL	Corticoide inalatório
COS	Corticoide sistêmico
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
CVF	Capacidade vital forçada
DP	Desvio-padrão
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EG	Exacerbações graves
EGR	Exacerbações graves recentes
EI	Escarro induzido
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
FEF <sub>25-75%</sub>	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital
F <sub>e</sub> NO	Fração exalada de Óxido Nítrico
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>

GLI	<i>Global Lung Function Initiative</i>
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	<i>Interquartile range</i>
L	Litro
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LIN	Limite inferior normal
LOESS	<i>Locally weighted scatter plot smooth</i>
LSN	Limite superior normal
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mL	Mililitros
OMS	Organização Mundial da Saúde
Pro-AR-FS	Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica de Feira de Santana
PUBMED	Publicações Médicas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFOP	Universidade Federal de Ouro Preto
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO<sup>2</sup>

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>12</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>14</b>
<b>2 SEVERE PEDIATRIC ASTHMA REFRACTORY TO TREATMENT: THE ONGOING CHALLENGE OF EXACERBATION (REVIEW ARTICLE).....</b>	<b>15</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>
<b>3 A FUNÇÃO PULMONAR CARACTERIZA ASMA GRAVE PEDIÁTRICA RESISTENTE AO TRATAMENTO? (ARTIGO DE REVISÃO).....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>
<b>4 REDUÇÃO DAS EXACERBAÇÕES NA ASMA GRAVE PEDIÁTRICA: UM OBJETIVO ALCANÇÁVEL? UM ESTUDO DA VIDA REAL (ARTIGO ORIGINAL).....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>
<b>5 COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA GRAVE (ARTIGO ORIGINAL).....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE E ANEXOS.....</b>	<b>79</b>

---

<sup>2</sup> 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 17.04.2014.

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Ao longo dos últimos anos, os grandes avanços no manejo das doenças crônicas, em especial a asma, envolveram a comunidade científica, as políticas públicas na área da saúde e a sociedade, foco dos benefícios alcançados(1-4). Considerado um marco no tratamento da asma, a introdução do uso de esquemas simples do corticoide inalatório (CINL) possibilitou o controle da maioria dos pacientes. No Brasil, o acesso foi facilitado à nossa população pela adoção de medidas de padronização e disponibilização gratuita de medicamentos antiasma pelo Ministério da Saúde(3, 5).

Porém, pequeno grupo de 5% dos pacientes asmáticos, mesmo com acesso à medicação instituída, a despeito das orientações das diretrizes nacionais e internacionais envolvendo a equipe de saúde, os familiares, com intervenções ambientais, permanece sem o adequado controle da asma. Entre esses pacientes considerados com asma grave, alguns só são controlados com altas doses de medicação. E outros, mesmo com altas doses, não adquirem o controle da asma, podendo variar desde sintomas diários crônicos, com limitação do fluxo aéreo, às exacerbações entre períodos de controle e função pulmonar basal normal. Quando as estratégias de tratamento não forem suficientes para alcançar o controle, as diretrizes recomendam que o paciente seja encaminhado a um especialista para avaliação mais detalhada(1, 6, 7).

Curiosamente, a definição de asma grave (AG) é baseada principalmente no nível de medicação necessário para o controle - se esse controle pode ser atingido e, idealmente, sustentado. Apesar da abordagem das comorbidades, das intervenções no ambiente, da educação e terapêutica otimizadas, a história natural da doença em alguns pacientes não é suficientemente alterada(1).

Diante dos riscos de resultados adversos futuros, os pacientes pediátricos permanecem sob risco de comprometimento do desenvolvimento pulmonar, além de perda permanente da função pulmonar, risco dos efeitos colaterais do tratamento e má-qualidade de vida, consumindo quantidade desproporcional de recursos e podendo morrer prematuramente(4, 6, 7).

A imprevisibilidade e a frequência das exacerbações causam grandes problemas para os pacientes, que procuram mais o atendimento em serviço de urgência e se internam, com impactos econômicos e sociais. Assim, não só o controle, como a identificação de

possíveis fatores desencadeantes de exacerbações, permitindo intervenções apropriadas, é uma meta importante no tratamento da asma<sup>(8, 9)</sup> diminuindo, em última instância, o sofrimento, a morbidade e os custos de saúde<sup>(10, 11)</sup>.

A definição desse grupo de pacientes experimentou várias denominações nos últimos 20 anos, como asma de difícil controle/tratamento, asma difícil, asma grave problemática, asma grave e asma grave refratária. Em 2010, foi proposta a uniformização do termo por *experts* da Organização Mundial de Saúde (OMS), que conceituou a AG pelos níveis de controle clínico atual e os riscos futuros como “asma não controlada, que pode resultar em risco de exacerbações frequentes graves (ou morte) e/ou reações adversas a medicamentos e/ou morbidade crônica (incluindo função ou crescimento pulmonar reduzido em crianças)”. A OMS classificou a AG em três grupos: a) AG não tratada; b) AG de difícil tratamento; c) asma grave resistente ao tratamento (AGRT)(11). (11)

Para esses pacientes, em agosto de 2010 foi implantado no Hospital das Clínicas/UFMG um centro de referência para assistência e pesquisa, o Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle (CEMAD). Os pacientes, já na etapa 4-5 de tratamento(1), são referenciados por pneumologistas pediátricos da rede de atenção secundária do município e do estado. O atendimento é realizado por equipe multiprofissional, com diagnóstico confirmado seguindo protocolo de atendimento, com controle das comorbidades, avaliação clínica, funcional e dos marcadores não invasivos, mensuração da adesão e revisão da técnica inalatória, de modo a obter o nível de controle adequado da asma. Situado na fronteira do conhecimento, este centro de referência desenvolve diversos estudos, com equipe composta por doutorando, mestrados, alunos da iniciação científica e residentes da pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG e das universidades parceiras. Já foram concluídas três dissertações de mestrado e uma tese de doutorado e atualmente, além deste estudo de doutoramento apresentado, estão em andamento outros dois projetos de mestrado. Como produção de conhecimento, dois artigos já se encontram publicados em periódicos internacionais de impacto relevante.

A presente pesquisa teve como objetivos, em um grupo de crianças e adolescentes com asma grave: a) revisar e avaliar os fatores preditores de exacerbação; b) identificar e avaliar os distúrbios espirométricos e a evolução da função pulmonar. Para alcançar esses objetivos, serão apresentados dois artigos de revisão e os resultados do estudo serão descritos em dois artigos originais.

## REFERÊNCIAS

1. USA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014 [cited 2015 29/01/2015]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
2. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005; 83(7):548-54.
3. 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.
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. 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 Organ J*. 2009; 2(12):289-95.
6. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6):2341-51.
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al*. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):343-73.
8. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, *et al*. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010; 36(1):196-201.
9. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7(2):190-5.
10. Forno E, Celedón JC. Predicting asthma exacerbations in children. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18(1):63-9.
11. 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(5):926-38.

## **2 SEVERE PEDIATRIC ASTHMA REFRACTORY TO TREATMENT: THE ONGOING CHALLENGE OF EXACERBATION - REVIEW ARTICLE**

### **Abstract**

The objective of this study was to review the last 16 years of literature on the clinical and functional risk factors for asthma exacerbation, as well as on biochemical parameters in severe pediatric asthma refractory to treatment (SPART). In searches of the Cochrane/Brazilian Virtual Library of Health, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, Medline, Brazilian Office for the Advancement of Higher Education, and PubMed databases, we employed the following search terms/strings: “severe asthma” or “refractory asthma” or “problematic asthma” or “difficult-to-treat asthma”; “exacerbation”; “risk factors” or “predictors”; and “pediatric” or “children and adolescents”. We limited our searches to articles published between 1999 and 2016. We selected 26 original or review articles on severe pediatric asthma that addressed age, recent severe exacerbations, the level of asthma control, regular follow-up, comorbidities, behavioral factors, viral infection, passive smoking, biomarkers of inflammation, serum vitamin D levels, and pulmonary function. However, we found very few studies dealing with SPART. Severe asthma is a heterogeneous, dynamic disease in which the various predictors of exacerbation described assess different aspects of the disease and are complementary. Such factors should be analyzed from a multifactorial and individualized perspective, because many of them are potentially modifiable.

**Keywords:** Severe refractory asthma, Children and adolescents, Predictive factors, Exacerbation.

### **ABBREVIATIONS**

DTA: difficult-to-treat asthma; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; GERD: gastroesophageal reflux disease; ICS: inhaled corticosteroid(s); OCS: oral corticosteroid(s); SART: severe asthma refractory to treatment; SPA: severe pediatric asthma; SPART: severe pediatric asthma refractory to treatment; The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (study) (TENOR); WHO: World Health Organization

## INTRODUCTION

For most children and adolescents with access to health care, asthma can be controlled with low-dose inhaled corticosteroids (ICS). However, approximately 5% of pediatric asthma patients require treatment with high doses of ICS, in combination with a long-acting  $\beta_2$  agonist, an anti-leukotriene, or an oral corticosteroid (OCS), to achieve or maintain adequate asthma control. Such patients should be referred to clinics specializing in the treatment of severe asthma, in order to confirm the diagnosis, manage comorbidities, and evaluate potentially modifiable factors (7, 8, 11-13).

Over the past 20 years, asthma that remains symptomatic despite current treatment with high doses of medication has been referred to, variously, as difficult-to-control/treat asthma, difficult asthma, severe problematic asthma, severe asthma, severe refractory asthma, and asthma resistant to treatment. The first definitions of such asthma were published in 1999 and 2000 (6, 14). In 2010, experts at the World Health Organization (WHO) proposed the standardization of the concept (11). The WHO defined severe asthma, on the basis of the levels of current clinical control and future risks, as “. . . 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 pulmonary function or reduced lung growth in children).” The WHO experts also divided severe asthma into three groups: untreated severe asthma; difficult-to-treat severe asthma; and severe asthma refractory to treatment (SART).

For patients with asthma that is difficult to treat, control is achieved after comorbidities have been addressed, the differential diagnosis has been made, and the appropriate treatment has been administered. Patients who do not improve after all of those basic steps have been taken are classified as having SART. Among such patients, SART can have one of two presentations: partially/poorly controlled (describing cases that are relatively corticosteroid-insensitive, as well as those classified as corticosteroid-dependent, so classified because asthma control can deteriorate when the maintenance dose is reduced); and well-controlled (describing cases in which control is maintained, albeit only with the highest recommended level of treatment). The level of treatment required to achieve control in SART suggests resistance or insensitivity to the treatment. In addition, patients with SART are at high risk of severe exacerbations when the treatment is reduced or suspended (11).

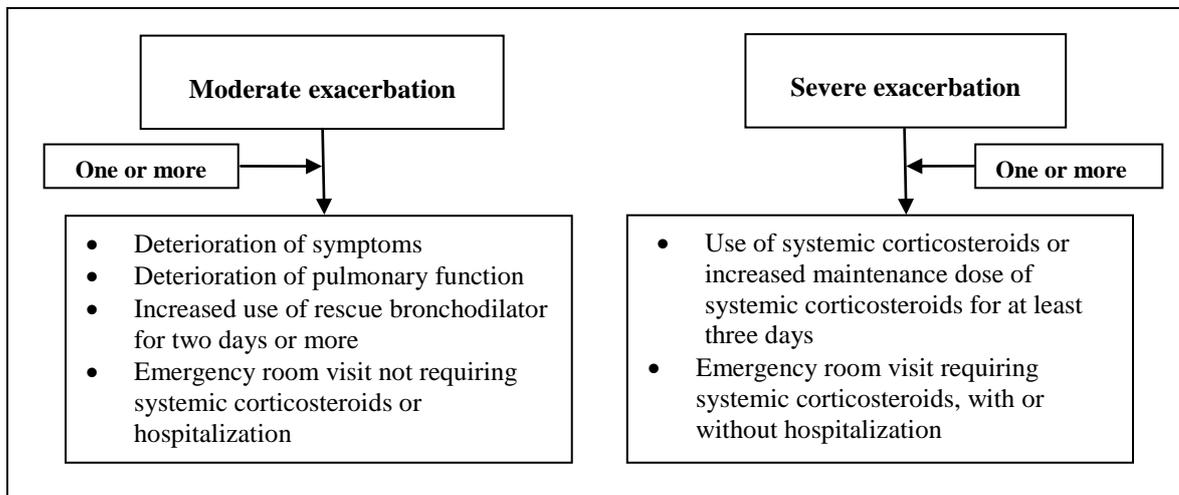
In severe asthma, exacerbations are common clinical manifestations and are associated with an increased risk of asthma-related death (15). Compared with patients

who have mild or moderate asthma, those with severe asthma use emergency care services 15 times more often and are hospitalized 20 times more often (16). In addition, such patients are more likely to suffer the side effects of the drugs used, to consume a disproportionate amount of health care resources, to die prematurely, and to have a poorer quality of life(7, 17). Given the global goals of zero tolerance for asthma-related deaths and a 50% reduction in asthma-related hospitalizations in the coming years (18), addressing cases of severe asthma has become essential. In severe pediatric asthma (SPA), the predictors of exacerbation reportedly include clinical factors (19, 20), functional factors (20), and biochemical parameters (21). However, there have been few studies evaluating predictors of exacerbation in severe pediatric asthma refractory to treatment (SPART). The aim of this article was to review and discuss the predictors of exacerbation in SPA and SPART.

## **EXACERBATION IN SEVERE ASTHMA**

### **Concept and classification**

Asthma exacerbations are defined as episodes that cause patient discomfort, with a progressive increase in shortness of breath, coughing, wheezing, chest tightness, or a combination of those symptoms, requiring a change in the treatment. The symptoms of severe asthma can vary in a given patient or across patients, ranging from mild to life-threatening, on a daily basis and over time (11, 13, 17, 22). It is important to recognize episodes in which there is a transient loss of control, previously referred to as “mild exacerbation” episodes (7, 22), as well as to identify exacerbations in patients who require daily doses of OCS as maintenance treatment(23), which is indicative of severe exacerbation. The definitions of moderate and severe exacerbations are given in Figure 1 (7, 22).

**Figure 1 Degrees of exacerbation**

\*Adapted from Chung *et al.* (7) and Reddel *et al.* (22).

The system of classifying exacerbations, as shown in Figure 1, provides considerable clarity for the recognition of moderate and severe exacerbations of asthma. However, changes in symptoms, pulmonary function, or rescue medication use vary depending on the population studied and the baseline characteristics of each patient. Therefore, there is a need for additional prospective studies to identify such criteria, especially in patients with SPA (22).

### **Factors predictive of exacerbation in SPA**

Asthma is a dynamic disease, hence the fluctuating nature of the parameters used in monitoring its severity and control, as well as the difficulty in predicting the risk of exacerbation (13, 22, 24). Among patients with severe asthma, it is important to identify those at high risk of exacerbations, because it allows the management to be individualized and informs decisions regarding prevention strategies, as well as reducing patient suffering, morbidity, and use of health care resources(25).

Given the lack of data regarding SPART, the aim of this review was to address certain relevant factors, derived from studies whose focus was on identifying the specific characteristics of SPA, as well as from studies involving adults with severe asthma or pediatric patients with moderate to severe persistent asthma. We also aimed to analyze recent efforts to identify the predictors of SPA on the basis of clinical characteristics, pulmonary function, and measures of airway inflammation. To that end, we searched the Cochrane/Brazilian Virtual Library of Health, Latin American and Caribbean Health

Sciences Literature, Medline, Brazilian Office for the Advancement of Higher Education, and PubMed databases for articles published between 1999 and 2015. We employed the following search terms/strings: “severe asthma” or “refractory asthma” or “problematic asthma” or “difficult to treat asthma”; “exacerbation”; “risk factors” or “predictors”; and “pediatric” or “children and adolescents”. We thus selected 26 original or review articles on severe pediatric asthma that addressed age, recent severe exacerbations, the level of asthma control, regular follow-up, comorbidities, behavioral factors, viral infection, passive smoking, biomarkers of inflammation, serum vitamin D levels, and pulmonary function, summarized in FIG. 2.

Figure 2. Risk factors for exacerbation in severe pediatric asthma

<b>Risk factors for exacerbation in severe pediatric asthma</b>
<b>Age</b>
<b>Recent severe exacerbations</b>
<b>Level of asthma control</b>
<b>Regular follow-up</b>
<b>Comorbidities</b>
<b>Gastroesophageal reflux disease (GERD)</b>
<b>Obesity</b>
<b>Allergic rhinitis</b>
<b>Behavioral factors</b>
<b>Inhaler technique</b>
<b>Adherence to treatment</b>
<b>Psychosocial problems</b>
<b>Viral infection</b>
<b>Passive smoking</b>
<b>Biomarkers of airway inflammation</b>
<b>Serum vitamin D levels</b>
<b>Pulmonary function</b>

### **Age**

The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study was a multicenter, cohort study involving pediatric and adult patients classified as having difficult-to-treat asthma (DTA), with an emphasis on the use of health care services (19). The authors evaluated the patients on an annual basis over a three-year period and found the number of severe exacerbations to be equally high among

children, adolescents, and adults. This authors of another study used the TENOR study data in order to evaluate the various parameters that might reduce exacerbations (20), comparing children, adolescents, and adults with severe asthma or DTA. They found that, regardless of baseline pulmonary function and long-term treatment with asthma-control drugs, severe exacerbations were two to three times more frequent in the 6- to 11-year age group. The authors emphasized the fact that, in comparison with the other patients evaluated in the TENOR study, the patients in the 6- to 11-year age group had sought emergency care for exacerbations that were significantly more severe and were more often hospitalized.

### **Recent severe exacerbations**

In a study evaluating exclusively the portion of the TENOR study sample comprising patients in the 6- to 11-year age group with severe asthma or DTA (26), recent and “future” severe exacerbations were defined as those occurring, respectively, 3 months before and 6-12 months after one of the annual evaluations. The authors of that study found that a recent severe exacerbation was an independent risk factor for future exacerbations, regardless of the level of pulmonary function or the use of asthma control drugs. The authors suggested that the identification and more aggressive treatment of such patients could reduce the number of future exacerbations and that the investigation of recent exacerbations should be included in the evaluation of pediatric asthma.

### **Level of clinical control**

It has been proposed that the current level of asthma control is a predictor of future exacerbations. In another study evaluating data derived from the TENOR study (27), patients with severe asthma or DTA were divided into two groups, by age: those in the 6- to 11-year age group (children; n = 82); and those in the  $\geq 12$  year age group (adolescents/adults; n = 725). All patients were evaluated over a period of two years. The authors also stratified the patients depending on whether the level of asthma control was always poor or improved over the study period. Despite adjustments to the treatment regimen, the risk of severe exacerbations was found to be six times higher in the poorly controlled asthma group than in the improved asthma control group. This suggests that asthma is intrinsically more serious when it is poorly controlled, which also raises the possibility of drug resistance (27).

### **Regular follow-up**

Trying to define the clinical features of severe asthma by age, the authors of one of the studies employing TENOR study data found that the frequency of exacerbations was two to three times higher among the patients in the 6- to 11-year age group, regardless of follow-up evaluations by specialists, within or without structured programs (20). However, that finding has not been confirmed by other authors. In a longitudinal study involving 20 patients with SPA in Argentina (28), the frequency of severe exacerbations was compared between the pre- and post-intervention periods. The authors found that, after regular follow-up treatment at a public hospital and via a specialized program for the treatment of children with severe asthma, there was a significant (55%) reduction in the frequency of exacerbations. The authors concluded that specialized follow-up is an effective strategy for the management of severe asthma in pediatric patients.

In a study conducted in the Brazilian state of Bahia, at the referral center where the Feira de Santana Municipal Program for the Control of Asthma and Allergic Rhinitis is headquartered, the risk factors for asthma-related hospital admission were evaluated in 151 children and adolescents with asthma (29). Of those 151 patients, 47 (31%) had severe persistent asthma. Among those 47 patients, the only such predictor identified was a high degree of severity, which was found to account for a 13-fold increase in the likelihood of being hospitalized for asthma exacerbation. The authors concluded that a structured follow-up plan is needed in order to reduce the number of asthma-related hospitalizations.

### **Comorbidities**

#### Overview

Poor control of asthma can also be attributed to the comorbidities that are typically present in patients with asthma. Among such comorbidities, the most widely studied are gastroesophageal reflux disease (GERD), obesity, and allergic rhinitis (13).

#### GERD

There have been conflicting results regarding the improvement of asthma symptoms and pulmonary function after the treatment of GERD, even in review articles focusing on pediatric patients with persistent asthma (30, 31). However, the authors of those review articles suggested that there are subgroups of patients with GERD and the more severe

forms of asthma that can benefit (in the form of asthma symptom improvement) from the use of GERD medication.

### Obesity

Asthma and obesity are both major public health problems that have an impact on hospitalization and mortality rates, which has increased interest in studies and interventions aimed at reducing the occurrence of these two problems in the population. The interactions between obesity and asthma are complex, including changes in mechanical factors, inflammatory mediators, and immune system responses. Consequently, obesity has been identified as a major risk factor for the development of asthma, because it alters the respiratory mechanics, which has significant effects on asthma control and the response to medications. These changes appear to be independent of airway inflammation, probably representing a new phenotype of asthma (32). In a study of 1129 patients between 4 and 12 years of age, conducted in Brazil, excess weight was found to be associated with the development of asthma and atopy in 15.3% (33).

### Allergic rhinitis

It is believed that nearly 80% of pediatric asthma patients have allergic rhinitis, and the respiratory symptoms related to allergic rhinitis can often be confused with asthma symptoms, and vice versa(34). A study investigating factors associated with asthma-related emergency room visits in Brazil evaluated 126 pediatric patients (between 3 and 17 years of age) with persistent asthma (moderate in 53.3% and severe in 43.7%). The authors found that 44 (34.9%) of those 126 patients experienced asthma exacerbation over a three-year treatment period (35). During the study period, all of the patients were under specialized treatment for asthma with ICS, which was dispensed at no charge. The overall prevalence of allergic rhinitis was 74.6%, being 46.3% among the patients with severe persistent asthma. The authors reported that, in the setting of severe asthma, allergic rhinitis was the main risk factor for seeking treatment in the emergency room.

## **Behavioral factors**

### Overview

A lack of asthma control can be caused by potentially modifiable risk factors, and an efficient approach could avoid the need for further laboratory tests and changes in treatment regimens (13). Therefore, education programs for patients with asthma, as well as written asthma action plans, should include guidelines aimed at optimizing skills for the proper management of treatment (24).

### Inhaler technique

The management of asthma is increasingly dependent on treatment with inhaled medications, which requires the use of proper inhaler techniques. The incorrect use of inhalers is quite common and is associated with a lack of asthma control, as well as with adverse outcomes such as hospitalizations, emergency room visits, and the need for courses of OCS (24).

In a study investigating potentially modifiable risk factors in problematic asthma, 71 pediatric patients (4.5-17.5 years of age), all of whom were under follow-up treatment at a referral center for pediatric pulmonology, were evaluated in home visits (36). The authors found that factors related to the use of asthma medication, including treatment nonadherence, use of an incorrect device, and inappropriate inhaler technique, contributed to poor symptom control in 34 (48%) of the 71 patients. The inhaler technique was considered appropriate in 44 (62%) of the patients, satisfactory in 13 (18%), and unsatisfactory in 6 (8%). (The authors did not explain the missing data.) The inhalers prescribed were considered inappropriate in 11 patients (15%), the most common inappropriate prescriptions being of a mask with a spacer, of a metered-dose inhaler without a spacer, and of a device that the patient was unable to activate through inspiration. Some very young patients used the medication improperly and did so without direct supervision. Although the authors of that study did not assess the impact of such measures on the exacerbation of problematic asthma, they concluded that this type of evaluation led to the adoption of new management strategies in 39 (55%) of the patients, which eliminated the need for further escalation of the treatment, with its consequent potential risks and costs.

### Adherence to treatment

In the study cited above (36), which involved pediatric patients with problematic asthma, the data collected during home visits complemented the investigation of treatment adherence and of the home environment. Among the various causes of inadequate control, the authors identified medication-related issues, including poor adherence to treatment in 34 patients (48%). In 23% of households, the asthma medications were not found. In other households, they were in inaccessible places or were out of date. Despite the fact that their study did not focus on exacerbations, the authors showed that poor treatment adherence influenced the subsequent assessment and management of problematic asthma.

In a study conducted in Brazil, the rates of adherence to ICS treatment were assessed in patients between 3 and 12 years of age who were followed at a referral center for pediatric pulmonology, 84.9% having been diagnosed with severe persistent asthma (37). During each of the periods evaluated, the self-reported rate of treatment adherence was higher than was that verified by consulting the pharmacy dispensing records. The authors found that 83% of the patients with severe persistent asthma had experienced one or two exacerbations per month prior to enrolling in the study. Their findings demonstrate the importance of quantifying treatment adherence and estimating its potential influence on the outcome of exacerbations.

### Psychosocial problems

There is evidence that stress worsens asthma in children and that psychosocial problems can manifest as dysfunctional breathing, which can be confused with symptoms of asthma exacerbation (38). Studies also show that stress can increase eosinophilic inflammation, thus exacerbating asthma and decreasing the expression of  $\beta_2$ -adrenergic receptors, as well as influencing the induction of resistance to corticosteroids, through neuroimmunological mechanisms (39).

The authors of one study compared adolescents with and without asthma in terms of the prevalence of emotional and behavioral disorders (40). Those authors applied a psychological disorders questionnaire (the Strengths and Difficulties Questionnaire) in adolescents between 14 and 16 years of age, with and without asthma. The subjects were randomly selected from among the student populations of public schools. The authors found that the prevalence of emotional and behavioral disorders was 20.4% among the adolescents with asthma, significantly higher than among those without. Asthma was not found to be associated with any of the socioeconomic variables evaluated. The authors emphasized the need for an interdisciplinary approach in adolescents with asthma(33).

In a retrospective study of a mixed sample, in which 165 (31%) of the patients were under 15 years of age, the Mortality and Severe Morbidity Working Group of the National Asthma Task Force evaluated fatal outcomes of asthma exacerbations (41). Factors associated with an increased risk of death from asthma, such as behavioral problems, repeated absences from scheduled medical visits, and poor inhaler technique, were identified in 48% of the patients. Psychosocial problems attributed to psychosis, alcohol or drug abuse, financial problems, learning disabilities, anxiety, or the use of antidepressants, were identified in 85% of the sample.

### **Viral infection**

In asthma, viral infection has been shown to be a major trigger for exacerbations (8, 13). Prevention, using vaccination, has been considered the most effective means of controlling virus-induced diseases. However, the programs for development of vaccines for respiratory viruses, at the moment, had little success, with the notable exception of the influenza viruses (42).

Considering that asthmatic pediatric patients face higher risk of complications from influenza and should be vaccinated (43), a study was performed with patients between 2 and 17 years old, vaccinated against influenza from 2005 and 2013. The authors observed that, per season, there was an increase of about 3% in the number of asthmatic patients that were vaccinated. When they compared the groups that took the vaccination in the period that precedes winter to groups that took it in the other periods, there weren't significant differences in the impact of the number of asthma exacerbations in the last 12 months (44).

A study involving 84 asthma patients between 3 and 17 years of age addressed the potentially modifiable risk factors for asthma-related hospitalization(45). In sensitized patients, the combination of allergen exposure and viral infection was found to have an effect that was statistically more significant than was that of either condition in isolation (38). That study was particularly interesting because of the high frequency of atopy in the pediatric asthma patients.

### **Passive smoking**

Considering passive smoking as a predictor of the risk for exacerbation, two studies involving pediatric patients with moderate-to-severe persistent asthma evaluated the ability of a biomarker of smoke exposure to predict an increased risk of severe exacerbations (46). Using a urinary biomarker, the authors showed that exposure to secondhand smoke is a significant risk factor for asthma exacerbation, despite the use of ICS. In the patients not exposed to secondhand smoke, asthma exacerbation was found to be associated with advanced age and with severely impaired pulmonary function.

Using data from the Chicago Initiative to Raise Asthma Health Equity study, McCarville et al. (47) evaluated the difference between measured and self-reported exposure to secondhand smoke in 71 asthma patients between 8 and 14 years of age, 15% of whom had severe persistent asthma. The authors found that the level of salivary cotinine

(a biomarker of nicotine exposure) was predictive of the frequency of exacerbations, although self-reports of household smoking were not considered predictive of such.

### **Biomarkers of airway inflammation**

It has been suggested that the biomarkers of airway inflammation constitute a sensitive indicator of changes that occur early in the exacerbation process. In a study on the risk of asthma exacerbation, involving 55 patients with SPA, symptom-guided conventional management (a control condition) was compared with management based on the proportion of eosinophils in induced sputum (48). The number of exacerbations (total and cumulative) was lower in the latter group (comprising patients receiving treatment based on the inflammatory pattern), although the difference was not statistically significant. Although there was no significant difference between the two groups in terms of the total number of asthma-related hospital admissions, management based on the proportion of eosinophils in induced sputum reduced exacerbations in the short term, suggesting that the proportion of eosinophils should be determined more frequently if such evaluations are to have a clinically useful effect. This indicates that the control of inflammation plays an important role in certain SPA subgroups.

A study involving 32 pediatric patients with persistent asthma, 14 of them with the severe form, evaluated for five months the usefulness of the exhaled nitric oxide in predicting the risk of exacerbations. In the end, it was demonstrated that it was not a useful predictor of future exacerbations. (49).

This data is consistent with the ones from a longitudinal study with a sample of 28 pediatric patients with persistent asthma, 16 (57,1%) of them with the severe form, the authors demonstrated that the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) wasn't considered a significant predictor of exacerbation, even if relatively elevated (50).

### **Serum levels of vitamin D**

In a study involving 36 pediatric patients with SART, the serum level of vitamin D was evaluated in terms of its relationship with asthma severity and airway remodeling (21). Acute exacerbations in the last six months were found to be more common among the patients with low serum levels of vitamin D, which were also found to be associated with increased use of OCS and ICS and a more pronounced bronchodilator response. In addition, the serum level of vitamin D showed a positive association with forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), expressed as a percentage of the predicted value, and with forced vital capacity (FVC), expressed as an absolute value.

### **Pulmonary function**

In AS spirometry is an important part of the evaluation, since the reduction of the values of the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and of the forced expiratory volume in the first second divided by the forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC) may indicate the diagnosis and be used in the evaluation of the level of control (8, 11, 13)

In studies with pediatric patients, pulmonary function does not show a strong correlation with asthma symptoms. However, even after having been adjusted for the frequency of symptoms, low FEV<sub>1</sub>, especially FEV<sub>1</sub> < 60% of the predicted value, is an independent predictor of exacerbations (13).

In a longitudinal study involving 28 asthma patients, 16 of whom had SPA, the frequency of exacerbations was found to be associated with the baseline characteristics of pulmonary function and markers of early airway obstruction (50). Pre- and post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> < 80% of the predicted value was identified as a significant predictor of exacerbations, as was an FEV<sub>1</sub>/FVC ratio < 0.8. In addition to showing greater impairment of pulmonary function, the patients with SPA were found to need rescue medication more often than were those with less severe forms of asthma.

### **CONCLUSION**

Asthma exacerbations continue to be a common occurrence, resulting in significant morbidity, with an impact on pulmonary function and lung growth in pediatric patients, as well as on quality of life, together with adverse drug reactions and increased use of health care resources. The goals of asthma management should include the identification of clinical, functional, and biochemical risk factors, in order to facilitate prevention. However, there have been only a few studies investigating such factors in patients with SPART (6, 7, 13, 43).

In other forms of asthma, various factors have been associated with the risk of exacerbation. In the studies of SPA evaluated here, the following variables were identified as risk factors for exacerbation: being between 6 and 11 years of age (20); having a recent history of severe exacerbations (26); having uncontrolled asthma (27); having psychosocial problems (41); and showing an obstructive pattern of pulmonary function (50). Strategies that have yielded promising results include regular follow-up by specialists (28) and asthma management based on the proportion of eosinophils in induced sputum (48).

We identified only one study involving exclusively patients with SPART, who are subject to severe and frequent exacerbations. In that study, a low serum level of vitamin D was found to be a predictor of asthma exacerbation. There is an ongoing need for studies aimed at characterizing the effects that exacerbations have on asthma control and identifying interventions to reduce the impact of asthma exacerbations.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

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(5):926-38.
2. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, *et al.* Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010; 36(1):196-201.
3. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, *et al.* Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2011; 37(2):432-40.
4. USA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343-73.
6. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, *et al.* Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999; 13(5):1198-208.
7. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(6):2341-51.
8. Jørgensen IM, Jensen VB, Bülow S, Dahm TL, Prah P, Juel K. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36(2):142-7.

9. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22(3):470-7.
10. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, *et al*. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(2):594-9.
11. Fitzgerald JM, Bateman E, Hurd S, Boulet LP, Haahtela T, Cruz AA, *et al*. The GINA Asthma Challenge: reducing asthma hospitalisations. *Eur Respir J*. 2011; 38(5):997-8.
12. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, *et al*. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92(1):32-9.
13. Zeiger RS, Chipps BE, Haselkorn T, Rasouliyan L, Simons FE, Fish JE. Comparison of asthma exacerbations in pediatric and adult patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):1106-8.
14. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, *et al*. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(12):1342-9.
15. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, *et al*. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1):59-99.
16. McDonald VM, Gibson PG. Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(5):670-7.
17. Program NAEaP. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5 Suppl):S94-138.
18. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, Group TS. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007; 101(3):481-9.
19. Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, Mink DR, Szeffler SJ, Simons FE, *et al*. Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):921-927.
20. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, *et al*. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):895-902.e1-4.
21. Giubergia V, Fridman N, González Pena H. A program for children with severe asthma: impact analysis. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(5):382-7.

22. Brandão HV, Cruz CS, Guimarães A, Camargos PA, Cruz Á. Predictors of hospital admission due to asthma in children and adolescents enrolled in an asthma control program. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(6):700-6.
23. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD001496.
24. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010; 376(9743):814-25.
25. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, *et al*. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7(5):325-35.
26. Matos SM, Jesus SR, Saldiva SR, Prado MS, D'Innocenzo S, Assis AM, *et al*. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. *Public Health Nutr*. 2011; 14(7):1270-8.
27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Group AW, Organization WH. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5 Suppl):S147-334.
28. Lasmar LM, Camargos PA, Ordones AB, Gaspar GR, Campos EG, Ribeiro GA. Prevalence of allergic rhinitis and its impact on the use of emergency care services in a group of children and adolescents with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(6):555-61.
29. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, *et al*. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child*. 2009; 94(10):780-4.
30. Lasmar LM, Camargos PA, Costa LF, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina CC, *et al*. Compliance with inhaled corticosteroid treatment: rates reported by guardians and measured by the pharmacy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5):471-6.
31. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, *et al*. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet*. 2000; 356(9234):982-7.
32. Miller GE, Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(14):5496-501.
33. Alvim CG, Ricas J, Camargos PA, Lasmar LM, Andrade CR, Ibiapina CaC. Prevalence of emotional and behavioral disorders in adolescents with asthma. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(4):196-204.

34. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, *et al.* Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax*. 2002; 57(12):1034-9.
35. Papi A, Contoli M. Rhinovirus vaccination: the case against. *Eur Respir J*. 2011; 37(1):5-7.
36. CDC. CfDcCaP. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013; 62(RR-07):1-43.
37. Simon AE, Ahrens KA, Akinbami LJ. Influenza vaccination among US children With asthma, 2005-2013. *Acad Pediatr*. 2016; 16(1):68-74.
38. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, *et al.* Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006; 61(5):376-82.
39. Rabinovitch N, Reisdorph N, Silveira L, Gelfand EW. Urinary leukotriene E<sub>4</sub> levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(2):323-7.
40. McCarville M, Sohn MW, Oh E, Weiss K, Gupta R. Environmental tobacco smoke and asthma exacerbations and severity: the difference between measured and reported exposure. *Arch Dis Child*. 2013; 98(7):510-4.
41. Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax*. 2012; 67(3):193-8.
42. Cabral AL, Vollmer WM, Barbirotto RM, Martins MA. Exhaled nitric oxide as a predictor of exacerbation in children with moderate-to-severe asthma: a prospective, 5-month study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(3):206-11.
43. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG, National Institutes of Health/National Heart Ln, Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(6):1218-25.

### 3 A FUNÇÃO PULMONAR CARACTERIZA ASMA GRAVE PEDIÁTRICA? (ARTIGO DE REVISÃO)

#### *Does pulmonary function features severe pediatric asthma?*

#### **RESUMO**

A asma grave (AG) apresentam alta morbidade e mortalidade. Especialmente em pacientes pediátricos, há risco de prejuízo do crescimento do pulmão e da função pulmonar, sendo importante uso de medidas estabelecidas que permitam na prática clínica avaliar e acompanhar a função pulmonar desses pacientes. Nesta revisão, dados sobre a evolução longitudinal da função pulmonar na AG foram coletados nas bases Cochrane/Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Portal Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Publicações Médicas (PUBMED), abrangendo os últimos 16 anos. Entre os estudos de asma grave pediátrica (AGP), 11 foram selecionados, sendo dois deles longitudinais. Na função pulmonar da maioria dos pacientes caracterizados como AGP, os valores do  $VEF_1$  foram superiores a 80% do previsto, com  $VEF_1/CVF$  e  $FEF_{25/75\%}$  significativamente menores. Em dois trabalhos não houve correlação entre o controle clínico e as alterações da função pulmonar. Mas uma pesquisa longitudinal demonstrou redução do  $VEF_1$  associado significativamente a exacerbações, apesar de ajustes das doses de corticoide inalatório. São necessários estudos longitudinais para avaliar a evolução da função pulmonar nesse grupo de pacientes com o crescimento e o desenvolvimento pulmonar em risco.

**Palavras-chave:** Asma. Crianças. Adolescentes. Espirometria. Testes de Função Pulmonar.

## SUMMARY

Severe asthma (SA) presents high morbidity and mortality. Specially in pediatric patients there is risk of pulmonary growth and pulmonary function loss, so that it is important to use established measures that allow, in clinical practice, to evaluate and follow up pulmonary function of these patients. In this review, data on the longitudinal evolution of pulmonary function in SART were collected on Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Portal Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Publicações Médicas (PUBMED) databases through the last 16 years. Among the studies on pediatric severe asthma (PSA), 11 discussing pulmonary function evaluation were selected, 2 of them longitudinal studies. In the lung function of the majority of the patients considered PSA the values were of FEV1 were superior to 80% of the predicted with FEV1/FVC and considerably FEF25/75% significantly lower. In two studies there wasn't a correlation between clinical control and pulmonary function alterations. But a longitudinal study demonstrated FEV1 reduction significantly associated to exacerbations despite IHC dosing adjustments. Longitudinal studies are necessary to evaluate the evolution of the pulmonary function in this group of patients with lung growth and development at risk.

**Keywords: Asthma. Children. Adolescents. Spirometry. Lung function tests. Lung function evolution.**

## INTRODUÇÃO

Apesar da maioria dos pacientes atingirem o controle da asma com as terapias atualmente disponíveis, 5% dos considerados como asma grave (AG), para adquirir ou manter o controle, necessitam do uso de doses elevadas de corticosteroides inalados (CINL) associados ao broncodilatador (BD) de ação prolongada e ou antileucotrienos e uso frequente ou crônico de corticosteroides sistêmicos (COS)<sup>(7, 11, 51)</sup>. Esses pacientes utilizam serviços de atendimento de urgência 15 vezes mais e internam-se em hospitais 20 vezes mais do que na asma leve ou moderada<sup>(16)</sup>. Apresentam maior risco de exacerbações frequentes graves ou morte, reações adversas aos medicamentos utilizados e morbidade

crônica. Com risco do prejuízo do crescimento do pulmão e da função pulmonar durante a infância(11), podem chegar à vida adulta com nível inferior ao esperado da função pulmonar(52). Portanto, preservar ou até mesmo melhorar a função pulmonar na infância pode ter implicações de longo prazo(53).

Exacerbações graves na asma com sintomas persistentes parecem estar associadas ao declínio da função pulmonar em crianças, mas não em adolescentes<sup>(54)</sup>, como também a exposição ao tabagismo, sexo masculino, fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO) elevada e ascendência africana<sup>(55, 56)</sup>.

A avaliação do controle da asma pode ser descrita, especialmente por pacientes, quanto à presença ou ausência de sintomas, qualidade de vida ou utilização da medicação. Mas, para a prática clínica é importante a caracterização com medidas, como a espirometria, que permite avaliar objetivamente o nível esperado da função pulmonar(52), o grau de obstrução brônquica, incluindo os aspectos de reversibilidade e variabilidade, além de detectar a doença pulmonar precoce e monitorar o crescimento do pulmão normal e o declínio da função pulmonar. Enquanto o desenvolvimento do pulmão é um processo contínuo durante a infância, a função pulmonar é dependente de idade, sexo, altura e etnia(57), e os resultados devem ser comparados com os valores previstos e limites inferior e superior do normal (LIN e LSN, respectivamente), que são apropriados para o indivíduo que está sendo testado<sup>(24, 53, 57)</sup>.

Na espirometria, o uso da medida do volume expiratório do 1º segundo em percentual do previsto ( $VEF_1\%$ ) é indicado como critério diagnóstico para definir a gravidade da asma(24, 51), e sua redução indica asma grave. Mas na asma grave pediátrica (AGP) podem apresentar espirometria normal quando assintomáticos<sup>(12)</sup>, além de menor redução da função pulmonar do que adultos(58-60). Foi demonstrado em estudo que o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada ( $FEF_{25/75\%}$ )(58, 61, 62) ou a razão do volume expiratório forçado/ capacidade vital forçada ( $VEF_1/CVF$ ) em % podem ser mais sensíveis ou refletir melhor a obstrução brônquica do que o  $VEF_1\%$ (60).

Os estudos sobre a função pulmonar na AGP são escassos, com terminologia variando ao longo do tempo e os resultados ainda não estão bem estabelecidos. O presente estudo teve como objetivo revisar os dados sobre a evolução da função pulmonar na AGP, com base na literatura disponível sobre AG.

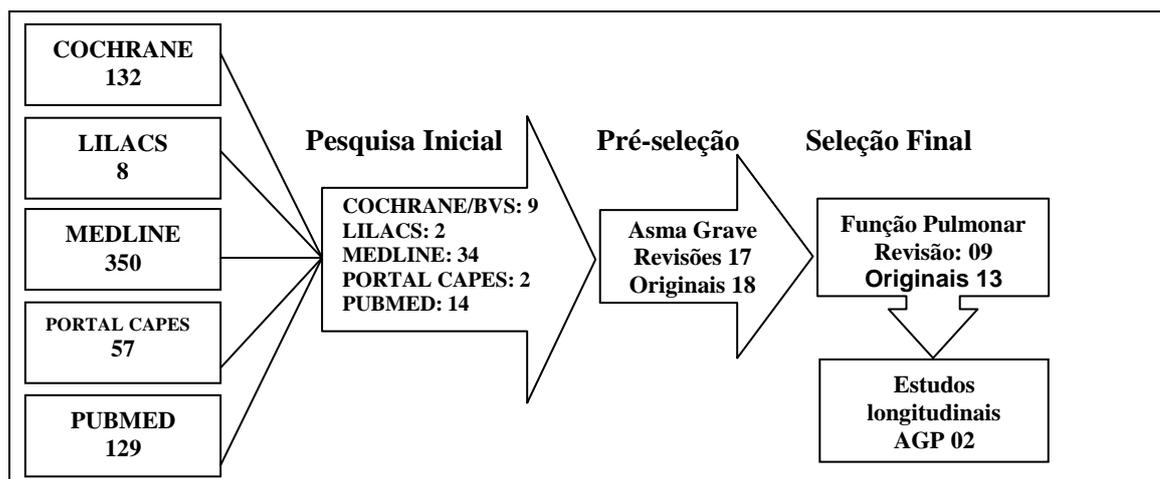
## REVISÃO DA LITERATURA

### *Estratégia de seleção bibliográfica*

Entre os anos de 1999 e 2015, foi realizada revisão não sistemática da literatura, com busca nas bases de dados do Portal CAPES, Biblioteca Cochrane/BVS, LILACS, MEDLINE e PUBMED. Os descritores, utilizados juntos e separados para permitir obter maior número de artigos, foram “asma grave” ou “asma refratária” ou “asma problemática” ou “asma de difícil tratamento“, “testes de função pulmonar” ou “função pulmonar” ou “evolução da função pulmonar”, “pediátricos” ou “crianças e adolescentes”. Os termos em português foram seguidos de seus respectivos sinônimos em inglês e espanhol. As referências dos textos selecionados também foram incluídas.

Após a leitura dos títulos e dos resumos identificados em cada banco eletrônico, foram lidos integralmente os artigos originais e de revisão que abordavam os objetivos da presente revisão e o restante excluído (FIG. 1). A lista de referências foi inserida por meio do *EndNote X6* (Thompson Corp., CA, Estados Unidos da América - EUA), *software* de gerenciamento de citações bibliográficas. Para facilitar a leitura, os artigos selecionados serão referidos nesta revisão sempre que possível com uniformização da terminologia como asma grave (AG).

FIGURA 1 - Estratégia de seleção bibliográfica



## DISCUSSÃO

As diretrizes atuais para tratamento da asma classificam a gravidade com base na frequência dos sintomas, medicamentos em uso e medidas da função pulmonar<sup>(7, 51)</sup>. Foram avaliados estudos utilizando na AGP parâmetros da função pulmonar para a definição da

gravidade da asma, suas correlações com controle clínico, tabagismo passivo, biomarcadores da inflamação das vias aéreas, anormalidades estruturais e a evolução da função pulmonar ao longo do tempo.

## **Parâmetros da função pulmonar na asma grave problemática**

### ***Definindo a gravidade da asma***

Os estudos utilizando a função pulmonar na definição da gravidade da asma incluíram avaliações comparativas com pacientes com asma persistente, ressaltando as possíveis alterações encontradas.

Avaliando a relevância das medidas da função pulmonar como discriminadores da AGP, pacientes pediátricos foram comparados com asma leve a moderada e controles saudáveis. Os valores basais do  $VEF_1$ ,  $VEF_1/CVF$  e do  $FEF_{25/75\%}$  foram significativamente mais baixos, inclusive o  $VEF_1/CVF$  e do  $FEF_{25/75\%}$ , nas medidas pós-broncodilatador (BD). A longa duração da doença apresentou fraca correlação com o  $VEF_1$ , o  $FEF_{25/75\%}$  e o  $VEF_1/CVF$ . Na maioria dos pacientes com AGP, os valores do  $VEF_1$  estiveram dentro da faixa normal, superior a 80% do previsto. Assim, os autores sugerem que na AGP deve ser considerada a maior sensibilidade do  $FEF_{25/75\%}$  e do  $VEF_1/CVF$  na detecção de declínio discreto da função pulmonar; ou, no caso do  $FEF_{25/75\%}$ , a obstrução periférica persistente ao fluxo aéreo(60).

### ***Correlação com controle clínico***

A avaliação da gravidade e do controle da asma pediátrica abrange apresentações clínicas heterogêneas<sup>(63)</sup>. Isso foi demonstrado em pacientes com AGP ao investigar o risco de desenvolver obstrução irreversível ao fluxo aéreo. Os 30% dos pacientes sem obstrução das vias aéreas mantinham sintomas persistentes e/ou exacerbações graves e os outros 70% apresentaram obstrução persistente das vias aéreas ( $VEF_1$  inferior a 80%), independentemente da clínica de sintomas. Exacerbação, mesmo grave, não se correlacionou com alterações da função pulmonar(64).

Ao correlacionar sintomas com medidas objetivas da asma, estudo incluiu pacientes com AG, demonstrando que mesmo em uso da medicação controladora 65% apresentaram exacerbações. Mas ao utilizar como base as medidas espirométricas, foram encontrados valores médios do  $VEF_1$  mais elevados nos pacientes com exacerbações. Na AG o  $VEF_1$  foi de 92% (86-99) do previsto e nos pacientes com asma persistente com sintomas

crônicos foram encontrados valores do VEF<sub>1</sub> de 89% (83-95). Os autores recomendam mais investigações desta questão em estudos longitudinais(65).

Mas ao caracterizar diferenças da AGP em relação à asma leve a moderada, na AGP os pacientes foram mais sintomáticos, com mais obstrução das vias aéreas e elevação da fração exalada de Óxido Nítrico (FeNO). Na AGP, ao longo de seis meses, tanto a redução do VEF<sub>1</sub> quanto o aumento da FeNO persistiram e a frequência das exacerbações foi significativamente maior, independentemente de ajustes das doses de CINL(50).

### ***Tabagismo passivo e função pulmonar***

Como parte da propedêutica da AG, pacientes pediátricos foram recrutados para a broncoscopia. Quando foram classificados em grupos expostos ou não ao fumo passivo, não houve diferenças em relação a idade, sexo, nível de imunoglobulina E (IgE), atopia e utilização de medicamentos com encontro de valores do VEF<sub>1</sub>% superiores a 80% do previsto. Com base nos achados moleculares e celulares, ficou evidenciado importante efeito adverso da exposição ao fumo passivo na AGRT, semelhante às anormalidades moleculares encontradas nos adultos fumantes ativos que levam à resistência *in vitro* aos esteroides. Os autores concluíram que o uso de CINL não foi capaz de modificar a resposta(66).

### ***Correlação com biomarcadores da inflamação das vias aéreas***

Em pacientes pediátricos com AGRT, ao avaliar o papel do Óxido Nítrico exalado no remodelamento da via aérea, observou-se correlação significativa entre a fração alveolar do Óxido Nítrico e o FEF<sub>25/75</sub>% (67).

Para a caracterização da AG em pacientes pediátricos, foram combinadas medidas clínicas, funcionais e inflamatórias das vias aéreas. Após um ano de acompanhamento, 52% dos pacientes definidos como AG apresentaram evolução desfavorável da função pulmonar, com grande variação e ou VEF<sub>1</sub> persistentemente baixo(68).

Buscando diferenciar AGRT e asma de difícil tratamento(ADT) em pacientes pediátricos, na AG os pacientes exibiram VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF menores, mas quando caracterizados como AGRT, 61% demonstraram tendência, não significativa, a valores do VEF<sub>1</sub> maiores e da FeNO menores quando comparados com aqueles com asma de difícil tratamento (ADT)(69).

### ***Anormalidades estruturais e função pulmonar***

Não houve correlação entre as características clínicas, duração e tratamento dos pacientes pediátricos com AG sintomáticos com os parâmetros de remodelamento das vias aéreas realizado a partir de biópsias brônquicas. Os pacientes com padrão obstrutivo persistente tinham significativamente mais alterações estruturais. Mas a observação da ausência de diferença entre a duração da AG com e sem padrão obstrutivo sugere que mudanças estruturais podem ocorrer já no início da história natural da asma(70).

Estudo utilizou a combinação de características clínicas, funcionais e a descrição de achados da biópsia endobrônquica na AG em pacientes em uso de CINL e COS de longo prazo, com elevado risco de asma resistente ao tratamento. Apesar da pouca evidência de inflamação ativa das vias aéreas, vários pacientes apresentaram significativa labilidade da função pulmonar. A ausência de inflamação argumenta contra a resistência aos esteroides em nível celular, apesar da possibilidade da inflamação ter sido distal ao local da biópsia. As alterações estruturais observadas não pareceram prever a resposta clínica. Este estudo é ilustrativo da complexidade da AG e da dificuldade em fazer correlações entre estrutura e função pulmonar(71).

### ***Função pulmonar ao longo do tempo***

Para diferenciar ADT da AGRT, estudo longitudinal envolveu 46 pacientes com AGP, com idades entre seis e 14 anos. Durante o período de acompanhamento de seis anos, na AGRT foram encontrados valores espirométricos inferiores, mais reversibilidade broncodilatadora, com a FeNO mais elevada, mas no escore de sintomas os valores foram semelhantes. A dose diária do CINL foi reduzida significativamente na ADT, enquanto que na AGRT foram necessários aumentos no primeiro ano. O VEF<sub>1</sub>% ao longo do tempo melhorou na ADT, mas na AGRT houve melhora no primeiro ano, mantendo um platô subsequente. O aumento por ano do VEF<sub>1</sub>% foi de 2,6% para todos os indivíduos, mas ao considerar a ADT essa elevação foi de 4% ao longo do período(72).

## **CONCLUSÃO**

As crianças e adolescentes com AG, no período em que são experimentados o crescimento e o desenvolvimento pulmonar máximo, estão em risco de desenvolver obstrução das vias aéreas. Nos estudos envolvendo pacientes com AGP houve considerável variação em relação aos valores encontrados do VEF<sub>1</sub>, considerado padrão-ouro na avaliação da função pulmonar. Se o VEF<sub>1</sub> for utilizado, a gravidade do declínio da função

pulmonar poderá ser subestimada. Tornam-se necessários mais estudos longitudinais para avaliar a evolução da função pulmonar nesse grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-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(5):926-38.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343-73.
3. USA. Global Initiative for Asthma (GINA) USA2015 [cited 2015 07/06/2015]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.
4. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22(3):470-7.
5. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J.* 1999; 13(4):904-18.
6. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ, Group CAMPR. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(3):234-41.
7. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, Group SI. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(1):19-24.
8. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Sont JK, Gauw SA, Rabe KF, *et al.* Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2008; 32(2):344-9.
9. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007; 132(6):1882-9.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26(2):319-38.
11. Program NAEaP. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(5 Suppl):S94-138.
12. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, *et al.* Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2011; 37(2):432-40.

13. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003; 124(4):1318-24.
14. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(4):426-32.
15. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, *et al*. Identifying problematic severe asthma in the individual child--does lung function matter? *Acta Paediatr*. 2010; 99(3):404-10.
16. Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39(4):311-7.
17. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest*. 2003; 123(3):757-64.
18. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, *et al*. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32(3):545-54.
19. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(4):750-4.
20. Lang A, Mowinckel P, Sachs-Olsen C, Riiser A, Lunde J, Carlsen KH, *et al*. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(6):945-53.
21. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG, National Institutes of Health/National Heart Ln, Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(6):1218-25.
22. 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.
23. Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F, *et al*. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(2):252-6.
24. Agache I, Ciobanu C. Predictive value of lung function trend and FeNO for difficult asthma in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(6):419-26.

25. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Grönlund H, van Hage M, *et al.* Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(1 Pt 1):9-18.
26. Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy.* 2008; 63(5):533-41.
27. Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, *et al.* Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest.* 2003; 124(1):32-41.
28. Sharples J, Gupta A, Fleming L, Bossley CJ, Bracken-King M, Hall P, *et al.* Long-term effectiveness of a staged assessment for paediatric problematic severe asthma. *Eur Respir J.* 2012; 40(1):264-7.

## 4 REDUÇÃO DAS EXACERBAÇÕES NA ASMA GRAVE PEDIÁTRICA: UM OBJETIVO ALCANÇÁVEL? UM ESTUDO DA VIDA REAL (ARTIGO ORIGINAL)

### Resumo

**Objetivo:** avaliar a ocorrência e os fatores associados às exacerbações graves (EG) em pacientes pediátricos com asma grave (AG).

**Métodos:** foi realizado estudo prospectivo com duração de 12 meses envolvendo pacientes de 6-18 anos com diagnóstico de AG, que foram reavaliados quanto aos fatores clínicos, funcionais e da fração exalada do Óxido Nítrico em quatro períodos trimestrais. O percentual de eosinófilos no escarro induzido e no sangue periférico e a IgE sérica foram avaliados à admissão no estudo. Foram analisadas a ocorrência e a associação entre exacerbações graves a cada período do estudo. Foram utilizados os testes do qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher. O nível de significância foi de  $p < 0,05$ . Na comparação entre medianas utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e para comparação entre médias o teste-t de Student.

**Resultados:** dos 34 pacientes envolvidos, a média de idade foi de  $11,1 \pm 3,0$  anos. À admissão no estudo, 42,2% haviam apresentado exacerbações graves e nos quatro períodos do estudo esse percentual foi de 23,5%, 26,5%, 14,7% ( $p=0,03$ ) e 20,6%, respectivamente, com o total de 63 episódios de EG. Em todos os períodos analisados, apenas o número de dias de utilização de broncodilatador de curta ação foi associado a exacerbações graves.

**Conclusão:** não houve redução estatisticamente significativa das exacerbações graves na maioria dos períodos e os fatores associados modificaram-se ao longo do tempo. As exacerbações graves nos pacientes com asma grave podem ser imprevisíveis a despeito de todo monitoramento.

**Palavras-chave:** Asma. Exacerbação dos Sintomas. Criança. Adolescente. Estudo Prospectivo. Fatores de Risco. Espirometria. Biomarcadores. Resistência a Medicamentos. Remodelação das vias aéreas.

## ORIGINAL ARTICLE

### REDUCTION OF EXACERBATION IN PEDIATRIC SEVERE ASTHMA: A REACHABLE OBJECTIVE? A REAL LIFE STUDY

#### Summary:

**Objective:** Evaluate the occurrence and factors associated to the risk of severe exacerbations (SE) in pediatric severe asthma (SA) patients.

**Methods:** A prospective longitudinal study was conducted, with the duration of 12 months, involving 6-18 years old patients with SA diagnosis, re-evaluated in their clinical and functional factors and in their exhaled fraction of nitric oxide during quarterly periods. The percentage of eosinophils in induced sputum and peripheral blood and the serum IgE were evaluated at study admission. Occurrence and association between severe exacerbations at each studied period were analyzed. Chi-square tests of Pearson and Fisher's exact test were used and the significance level was  $p < 0.05$ . Comparing medians used the Kruskal-Wallis test and comparison of means t-test of Student.

**Results:** The mean age of the 34 patients involved in the study was  $11.1 \pm 3.0$  years. At admission 42.2% of them had presented severe exacerbations and in the four studied periods this percentage was 23.5%, 26.5%, 14.7% ( $p=0.03$ ) and 20.6%, respectively, with a total of 63 SE episodes. In all the analyzed periods only the number of days of utilization of short-action bronchodilator was associated to severe exacerbations.

**Conclusion:** there was no significant reduction of the severe exacerbations during most of the periods and associated factors modified through time. Severe exacerbations in severe asthma patients may be unpredictable despite all monitoring.

**Keywords:** Asthma. Symptom Flare Up. Child. Adolescent. Prospective Study. Risk Factors. Spirometry. Biomarkers. Drug Resistance. Airway Remodeling.

## INTRODUÇÃO

Embora o objetivo do tratamento da asma seja o controle adequado dos sintomas e redução dos riscos futuros<sup>(73)</sup>, aproximadamente 5% dos pacientes considerados como portadores de asma grave (AG) permanecem sem controle ou só se controlam em uso de doses elevadas de corticosteroides inalados (CINL) associados ao  $\beta_2$  agonista de ação prolongada e/ou antileucotrienos e uso frequente ou crônico de corticosteroides sistêmicos (COS)<sup>(7, 11)</sup>.

A falha do controle pode resultar em exacerbações graves (EG) frequentes ou morte, reações adversas a medicamentos, além de morbidade crônica (redução da função pulmonar ou do crescimento pulmonar em crianças)(11). Independentemente do controle dos sintomas e do tratamento adequado, na AG as EG são frequentes, procuram 15 vezes mais atendimentos de emergência, são hospitalizados 20 vezes mais que os outros pacientes asmáticos e necessitam de cursos frequentes de COS<sup>(16, 22, 24, 73)</sup>. Além do risco inerente, EG geram estresse para os pacientes, suas famílias e custos elevados para o sistema de saúde(7, 22), sendo meta mundial a redução das hospitalizações e nenhuma tolerância para óbitos em pacientes asmáticos(18).

A identificação de pacientes com alto risco de apresentar EG pode ser importante para reduzir a morbidade e atingir os objetivos do tratamento da asma(7, 11, 73). Os fatores considerados como de risco em diversos estudos foram analisados com dados sobre exacerbação na asma leve a moderada e em pacientes adultos. Assim, foram sistematizados e indicaram como fatores clínicos (exacerbações graves anteriores, intubação, sintomas mal controlados, uso excessivo de  $\beta_2$  agonista de curta ação, exposição frequente a alérgenos, comorbidades e falhas na adesão), funcionais ( $VEF_1 < 60\%$  do previsto) e eosinofilia no escarro e periférica(73).

Os escores clínicos com combinação de vários fatores de risco mostram-se úteis em diferenciar crianças com baixo ou alto risco de EG<sup>8</sup>. São escassos estudos exclusivamente pediátricos e, entre os fatores de risco, encontram-se EG progressa<sup>9</sup>, persistência de sintomas e redução de  $VEF_1/CVF$ <sup>10</sup>.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência e a associação dos fatores clínicos, espirométricos e biomarcadores nas EG em crianças e adolescentes brasileiros com asma grave.

## MÉTODOS

Foram selecionadas e analisadas prospectivamente dados coletados em crianças e adolescentes que fazem parte da coorte de pacientes com AG e que desde 2010 são encaminhados exclusivamente por pneumologistas pediátricos da rede pública secundária de programas de asma para um centro universitário, no Sudeste do Brasil. Os métodos dessa coorte foram descritos previamente(74).

Após o encaminhamento, os pacientes foram avaliados por seis meses antes da admissão no estudo, de acordo com o protocolo da OMS(11) para confirmação do diagnóstico, reavaliação dos fatores associados à falha do controle (diagnóstico diferencial, comorbidades, fatores ambientais, adesão, técnica inalatória) com medicações ajustadas pelo nível de controle da asma(7, 11, 73). Foram então admitidos no estudo e avaliados pela mesma equipe a cada três meses nos 12 meses seguintes.

Os pacientes com idade entre seis e 18 anos, com diagnóstico de AG foram incluídos. Esta foi definida quando o paciente não mantinha ou apenas mantinha o controle da asma com o uso de doses elevadas de CINL associadas ao  $\beta_2$  agonista de ação prolongada e/ou antileucotrienos e/ou uso frequente ou crônico de COS<sup>(11)</sup>. Foram excluídos pacientes por: a) idade: quatro menores de seis anos e quatro com 19 anos completados durante o estudo; b) 10 pacientes transferidos a pedido para seus médicos especialistas; c) 13 pacientes com intervalos entre atendimentos superiores a seis meses; d) 19 pacientes não completaram o período dos 12 meses necessários ao término da coleta de dados. Para o estudo foram então selecionados 34 pacientes.

A exacerbação grave foi o desfecho primário, definida como a necessidade do uso ou do aumento da dose de manutenção de COS por pelo menos três dias, prescrito após atendimento de emergência ou pela equipe<sup>(22)</sup>. Se ocorridos com intervalo de uma semana ou mais foram considerados como episódios distintos. O aumento dos sintomas com necessidade de mudança do tratamento por mais de dois dias, mas sem adição de COS, foi considerado como exacerbação moderada<sup>(22, 73)</sup>.

Na TAB. 1 estão descritas as 17 variáveis independentes identificadas por meio do *Global Initiative for Asthma* (GINA). Além destas, foram adicionadas neste estudo: idade do início sintomas, tempo de duração da doença, idade do início do uso de CINL, tempo de uso do CINL, tempo de acompanhamento com pneumologista pediátrico, desencadeantes identificados pelo paciente/responsável e fração exalada do Óxido Nítrico.

**Tabela 1- Fatores independentes associados ao risco de exacerbação**

Variáveis do GINA <sup>a</sup>	Operacionalização
<b>1. Sintomas não controlados</b>	- Sintomas noturnos, diurnos, limitação atividade física, ACT <sup>b</sup>
<b>2. Elevado uso de <math>\beta_2</math> agonista de curta ação</b>	- Dados de dispensação de farmácia e conferência dos frascos
<b>3. Prescrição inadequada</b>	- Pacientes avaliados a cada trimestre de acordo com o nível de controle
<b>4. Adesão inadequada</b>	- Revisão em todas as consultas
<b>5. Técnica inalatória inadequada</b>	- Espirometria em todas as avaliações
<b>6. Redução do VEF<sub>1</sub> – principalmente se inferior a 60% do previsto</b>	- Avaliação por psiquiatra e pela equipe
<b>7. Problemas psicossociais e socioeconômicos</b>	- Relato de pacientes e/ou responsáveis e teste alérgico
<b>8. Exposição ao tabagismo e a alérgenos</b>	- Avaliação clínica, IMC
<b>9. Comorbidades: obesidade</b>	- Avaliação clínica e otorrinolaringológica, se necessário
<b>10. Comorbidades: rinossinusite</b>	- Avaliação clínica e do imunologista
<b>11. Comorbidades: alergia alimentar</b>	- Não houve
<b>12. Gravidez</b>	Coleta à admissão do estudo
<b>13. Eosinófilos no escarro induzido</b>	- Hemograma à admissão no estudo
<b>14. Eosinófilos no sangue periférico</b>	- Relato e/ou sumário de alta
<b>15. Cuidados intensivos devidos à asma</b>	- Relato e/ou sumário de alta
<b>16. Intubação prévia devida à asma</b>	- Relato e/ou sumário de alta
<b>17. Uma ou mais exacerbações graves nos 12 meses prévios</b>	- Relato e/ou sumário de alta

<sup>a</sup>GINA: Global Initiative for Asthma; <sup>b</sup>ACT: Asthma Control Test

À admissão no estudo foram coletadas informações progressas, descritas na TAB. 1, e realizado teste cutâneo para aeroalérgenos, dosagem sérica da imunoglobulina E (IgE), percentual de eosinófilos no sangue periférico e no escarro induzido (EI).

O teste cutâneo foi realizado por punctura (ALK-Abelló, Hørsholm, Dinamarca) e o tamanho da pápula 3 mm maior em relação ao controle negativo foi definido como sensibilização alérgica positiva. Os controles positivos e negativos foram histamina e solução salina, respectivamente(75). Os alérgenos testados foram *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, epitélio de gato, cão e alérgenos de baratas (*Periplaneta americana* e de *Blattella germanica*). A IgE total foi obtida pelo método fluoroenzimo imunoenensaio (ImmunoCAP-Phadia®, Sweden) e na avaliação considerados os valores de referência por faixa etária<sup>(76)</sup>.

O nebulizador ultrassônico (De Villbs Healthcare, Alemanha) foi utilizado na coleta do EI, com processamento segundo as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS)<sup>(77)</sup>. A amostra foi considerada adequada quando na leitura de 400 ou mais

células o percentual de células escamosas foi  $\leq 20\%$  e viabilidade celular  $\geq 50\%$ . Foram classificadas como eosinofílicas com eosinófilos  $\geq 2,0\%$  e neutrófilos  $\leq 54\%$ <sup>(77)</sup>.

Os pacientes com relato de transtornos emocionais e comportamentais foram referenciados e acompanhados por especialistas<sup>(24)</sup>. Aqueles com sintomas sugestivos de associação com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foram acompanhados por especialista, realizada propeidêutica e fundoplicatura, quando necessário<sup>(24, 30)</sup>. O diagnóstico de rinite, de acordo com os critérios do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)<sup>(78)</sup>, foi associado ao escore clínico adaptado de rinite<sup>(79)</sup>, composto de pontuação variando de zero (melhor) a três (pior), sendo 18 o valor máximo atribuído aos parâmetros (prurido nasal, orofaríngeo e ocular, coriza, espirros e obstrução nasal). Pacientes classificados como rinite grave foram acompanhados por especialistas e submetidos a propeidêuticas e intervenções necessárias.

A cada três meses foram caracterizados os episódios de EG ocorridos, relatados os desencadeantes, número de EG, atendimento necessário (urgência, semi-internação, hospitalização, automanejo). Foram avaliados o nível de controle atual da asma (*Global Initiative for Asthma* - GINA e *Asthma Control Test* - ACT), dias/mês de uso de BD, medicamentos (dose, taxa de adesão, técnica inalatória) e incluídas as variáveis espirométricas e a fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO)<sup>(73, 80, 81)</sup>.

O ambiente foi considerado não controlado quando havia relato de exposição ao mofo, tabagismo passivo, poeira e animais domésticos e as medidas recomendadas reavaliadas nos atendimentos subsequentes<sup>(11, 36, 73)</sup>.

De acordo com o ACT, aplicado em maiores de 12 anos, quando a pontuação foi inferior a 20 foi classificado como asma não controlada<sup>(81)</sup>. A do  $\beta_2$  agonista de curta ação foi calculado dividindo-se o número de dias que foi utilizado por cada mês que ocorreram as EG, exceto se o uso foi inferior a dois dias ou precedendo atividade física<sup>(22, 24)</sup>. Em caso de exacerbação, os pacientes foram orientados a fazer contato com a equipe assistencial para orientação da conduta (utilização do COS ou atendimento de urgência).

Em cada atendimento, as doses e medicamentos foram ajustados de acordo com o nível de controle, a pressão arterial, curvas de crescimento, índice de massa corpórea (IMC) monitorados, além dos possíveis efeitos adversos da medicação. Durante o período do estudo foram realizadas avaliações anuais com oftalmologistas e com outros especialistas, quando indicado<sup>(7)</sup>. Foram utilizados inaladores de pó com as formulações da budesonida em associação ao formoterol (Symbicort<sup>®</sup> - Astra Zeneca, Lund, Suécia ou Alenia<sup>®</sup> - Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A., Guarulhos, Brasil); inaladores de pó ou

nebulímetros pressurizados contendo fluticasona em associação a salmeterol (Seretide<sup>®</sup> - GlaxoSmithKline, Stevenage, Reino Unido), montelucaste (Montelair<sup>®</sup> - Aché Laboratórios), prednisolona oral (genérico) e omalizumabe (Xolair; Novartis Biociências SA, São Paulo, Brasil).

A cada período foi avaliada e revista a técnica inalatória. A taxa de adesão ao uso do CINL foi mensurada pelo cálculo do percentual de doses utilizadas em relação às previstas para cada período de tempo, considerados os contadores de doses dos dispositivos, contagem de cápsulas vazias dos inaladores de pó e os registros das datas em que os medicamentos foram dispensados<sup>(11, 82)</sup>.

A fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO) foi avaliada antes da espirometria, na ausência de infecções das vias aéreas superiores, utilizando um analisador portátil (NIOX MINO; Aerocrine AB, Solna, Suécia), de acordo com as normas da *American Thoracic Society* (ATS)(80).

As espirometrias foram realizadas nos atendimentos sempre no mesmo local, pela manhã, utilizando o espirômetro (Spirobank<sup>®</sup> II MIR - *Medical International Research*, Itália), conforme recomendações da ATS<sup>(57)</sup>. A CVF, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF e o FEF<sub>25/75%</sub> foram apresentados com valores em percentual do previsto para idade, sexo e altura<sup>(83, 84)</sup> e em escore Z, de acordo com os valores de referência da *Global Lung Initiative* (GLI)<sup>(85)</sup>. Foram consideradas respostas significativas ao broncodilatador elevações de 200mL ou 12% no VEF<sub>1</sub>(57). Os valores foram então dicotomizado para o VEF<sub>1</sub> em igual ou inferior a 60%, VEF<sub>1</sub>/CVF em igual ou inferior a 80%, o FEF<sub>25/75%</sub> em igual ou inferior a 70% e os valores em escore Z em igual ou inferior ao limite inferior normal (LIN) de -1,96 do desvio-padrão (DP).

Foi realizada análise comparativa entre os pacientes que apresentaram ou não EG segundo as variáveis independentes aos três, seis, nove e 12 meses com base nos testes do qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher. Na comparação entre medianas utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e para comparação entre médias o teste-t de Student. O nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo n<sup>o</sup> 149/10). Todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento informado.

## RESULTADOS

As características dos pacientes à admissão no estudo são descritas na TAB. 2.

**TABELA 2- Características basais dos pacientes pediátricos com asma grave**

Variável	N=34
Sexo Feminino %	21(61,8)
Idade (anos) (med; intervalo)	11,1 (6,0-17,6)
Índice de massa corporal (IMC) (Z escore) (med; intervalo)	0,01 (-2,8-2,2)
Idade do início dos sintomas (anos) (med; intervalo)	1,4 (0,1-10,0)
Tempo de uso de CINL (med; intervalo)	7,8 (2,7-13,5)
Tempo de acompanhamento com especialista (med; intervalo)	6,4 (2,3-12,9)
Internações prévias por asma em CTI%	6,0(17,7)
Exacerbações graves nos últimos 12 meses (med; intervalo)	9,3 (1,0-20,0)
Exacerbações graves nos últimos 3 meses (med; intervalo)	2,0 (0,0- 6,0)
<i>Asthma Control Test</i> (ACT) (med; intervalo)	19,5 (8,0-25,0)
Fração exalada de Óxido Nítrico (FeNO) (med; intervalo)	25, (5,0-94,0)
Dose de budesonida/equivalente inalatória (µg/dia) (MED; intervalo)	835,3 (800-1200)
Uso de BD <sup>b</sup> de ação prolongada%	34 (100)
Uso de antileucotrieno%	11 (32,4)
Uso de corticoide oral contínuo%	6 (17,7)
Taxa de adesão mensurada %	86,8 (94,5)
Asma não controlada (GINA) <sup>a</sup> %	29 (85,3)
Ambiente controlado %	22 (64,7)
Exposição relatada ao tabagismo passivo%	5 (14,7)
Técnica inalatória adequada %	31 (91,2)
Problemas psicossociais*%	14 (41,2)
Doença do refluxo gastroesofágico*%	9 (26,5)
Rinossinusite alérgica grave %	9 (26,5)
Teste cutâneo positivo	
<i>D. pteronyssinus, farinae e Blomina tropicalis</i> %	27(79,4)
<i>Periplaneta americana/ Blatella germânica</i> %	10(29,4)
<i>Epitélio de cão ou de Gato</i> %	7 (20,6)
IgE <sup>c</sup> sérica(UI/mL) (med; intervalo)	924 (21,0-3000,0)
>30-1500%	23 (67,7)
Eosinófilos no sangue periférico (med; intervalo)	563 (49,0-2880,0)
% Eosinófilo no escarro induzido (med; intervalo)	4,8 (0,0-36,0)

Valores expressos em n (%) ou média e intervalo: med (mínimo- máximo).

Após seis meses de acompanhamento no serviço, conforme descrito, à admissão no estudo, a maioria dos pacientes encontrava-se não controlada, mesmo com taxa de adesão à medicação de 86,8%, técnica inalatória e controle do ambiente adequados, redução da exposição ao tabagismo passivo e comorbidades em acompanhamento por especialistas e com realização das intervenções necessárias.

Os critérios para uso do omalizumabe foram apresentados por 11 pacientes (32,4%), como idade, teste cutâneo positivo para aeroalérgenos, valores de IgE entre 30 e 1.500 UI/mL, controle adequado do ambiente e utilização adequada da medicação (técnica inalatória, taxa de adesão elevada)<sup>(7)</sup>.

Na TAB. 3 são descritas as características funcionais do grupo de pacientes à admissão e ao final do estudo.

**TABELA 3- Características espirométricas dos pacientes pediátricos com asma grave**

Variáveis	Basal N=33*
CVF%	92,3 (58,7-104,6)
VEF1%	82,5 (52,5-125,0)
<60%	2 (6,1)
VEF1/CVF	82,8 (60,6-94,8)
<80%	11 (33,3)
FEF 25-75%	74,9 (30,0-117,0)
<70%	13 (39,4)
Escore Z VEF1L	-0,95 (-3,65 -2,61)
<LIN <sup>a</sup>	6 (18,2)
Escore Z VEF1/CVF	-0,80 (-3,32-1,25)
<LIN <sup>a</sup>	4 (12,1)
Escore Z FEF25-75	-1,58 (-3,40-0,47)
<LIN <sup>a</sup>	4 (12,2)
Variação pós-BD VEF <sub>1</sub> >12%	6 (17,6)

Valores expressos em n (%) ou média e intervalo MED (mínimo e máximo); <sup>a</sup> LIN: limite inferior do normal<-1,96; \*1 paciente exacerbado não realizou espirometria à admissão e três ao final do estudo.

Inicialmente, a maioria dos valores espirométricos encontrava-se próximo do previsto em percentual e em escore Z, mas os VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75</sub> em % eram tão baixos quanto 52,5%, 60,6% e 30%; e em escore Z de -3,65, -3,32 e -3,40, respectivamente. Ao considerar os valores estratificados, a maioria encontrava-se próximo da normalidade. Porém, ao final do estudo os valores em % previstos permaneceram próximos dos da admissão, mas em escore Z houve declínio funcional.

A TAB 4. descreve as características das EG por cada período durante o estudo.

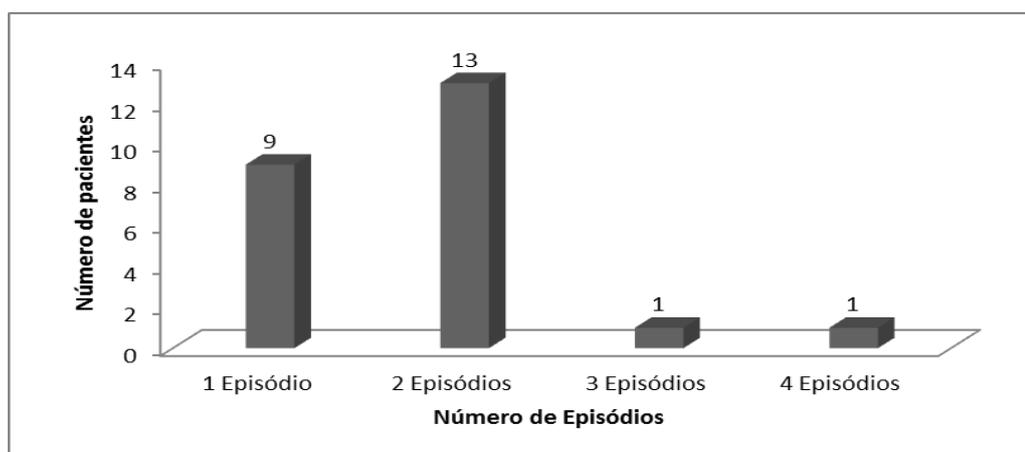
**Tabela 4 - Características descritivas dos pacientes com exacerbação grave por período**

Variável	Admissão	1º período	2º período	3º período	4º período
<b>Idade (anos)</b>	10,6±3,0	10,8±3,1	10,9±3,1	11,7 ±2,1	10,6 ± 3,0
<b>Tempo de acompanhamento (meses)</b>	6,7±1,4	12,2±5,4	13,9±1,9	14,1±1,8	21,3±4,5
<b>Pacientes com exacerbações graves</b>	14(42,2)	8(23,5)	9(26,5)*	5(14,7)	7(20,6)
<b>Episódios de exacerbação grave</b>	25	10	11	9	8
<b>Atendimento de urgência (%)</b>	12 (85,7)	6 (75,0)	8 (88,9)	5 (100,0)	6 (85,7)
<b>Semi-internação</b>	10 (71,4)	1 (12,5)	2 (22,2)	3 (60,0)	1 (14,3)
<b>Hospitalização</b>	3 (21,4)	2 (25,0)	0	1 (20,0)	0
<b>Automanejo</b>	2 (14,3)	1 (12,5)	1 (11,1)	0	1 (14,3)
<b>Dias de uso de BD/ mês</b>	7,9 ±5,9	6,6 ±3,5	12,8 ±8,3	6,0±3,1	8,4± 4,0
<b>Desencadeantes n (%)</b>					
Infecção respiratória viral	3 (21,4)	3 (37,5)	3 (33,3)	1 (20,0)	2 (28,6)
Atividade física	2 (14,3)	1 (12,5)	0	0	0
Inversão térmica	2 (14,3)	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
<b>Corticoide oral contínuo n (%)</b>	2(14,3)	1 (12,5)	2(22,2)	0	1(14,3)

\*p&lt; 0,05

A proporção de pacientes que exacerbaram à admissão foi de 42,2% e ao longo dos 12 meses do estudo 23,5%, 26,5%, 14,7% e 20,6% no 1º, 2º, 3º e 4º períodos, respectivamente. O número de pacientes com EG à admissão comparado com os períodos seguintes demonstrou significância apenas no segundo período. No curso de 63 episódios de EG, uma minoria necessitou de semi-internação ou hospitalização e nenhuma admissão em Centro de Tratamento Intensivo (CTI). A infecção respiratória viral foi o desencadeante identificado mais frequentemente.

A FIG 1. apresenta o número de episódios de EG por paciente durante o estudo.

**Figura 1- Número de episódios de exacerbação grave por paciente.**

Na FIG. 1, observa-se que 22 pacientes (64,7%) apresentaram entre um e dois episódios de EG e apenas dois pacientes (5,9%) com três a quatro episódios durante o estudo.

A TAB. 5 apresenta os fatores associados clínicos, funcionais e biomarcadores dos pacientes com EG recentes em cada período.

**Tabela 5- Análise comparativa dos fatores associados a episódios de exacerbações graves recentes - análise univariada (N=34)**

Variável	1º Período N= 8	2º Período N= 9	3º Período N= 5	4º Período N= 7
Idade de início sintomas (anos)	1,81 ±3,4	0,9±0,95	0,6±0,2*	1,0±0,5
Idade do início do uso de CINL	2,36 ±3,16	1,8±1,1*	2,9±2,5	3,7±2,3
Internações prévias por asma em CTI %	1 (12,5)	2 (33,3)	1±16,7	3±50,0*
Exacerbações graves nos últimos 9 meses	5,9±2,2*	4 (28,6)	2±14,3	1±12,5
ACT	16,5 ±7,2	16,8±7,1	10,5±0,7*	18,3±7,6
FeNO	23,2 ±14,4	18,3±7,1	10,5 ±2,1*	18,0± 0
Taxa de adesão mensurada em %	91,5±16,0	97,9±5,7	92,0±13,9	84,5 (18,1)
Relato de exposição ao tabagismo passivo %	2 (5,8)	0(0)*	3 (33,3)	3 (33,3)
Dias/mês de uso do β <sub>2</sub> agonista de curta ação	6,6±3,5*	12,8±8,3*	6,0±3,1*	8,4±4,0*
Eosinófilos no sangue periférico%	939 ±919	530 ±328	265 ± 181*	323± 225
Eosinófilo no escarro induzido %	9,8 (13,1)	2,04 (3,0)	0,13 (0,18)*	2,2 (3,2)
Características espirométricas				
VEF <sub>1</sub> %	83,9 ±21,1	93,3 ±12,1*	84,4±7,8	90,2±18,9
VEF <sub>1</sub> /CVF	85,3±17,0	89,4 ±7,3*	93,4±5,2*	83,7±8,6
FEF <sub>25-75%</sub>	86,7±39,8	97,9 ±21,0*	96,7±16,0	82,9±29,9
Escore Z VEF <sub>1</sub> L	-0,97±1,88	-0,26 ±1,08*	-1,0±0,81	-0,90 ±1,2
Escore Z VEF <sub>1</sub> /CVF	-0,15 ± 2,16	0,19±1,18*	0,60±0,97*	-0,58±1,37

\*p<0,05.

Em todos os períodos analisados foram comparados os pacientes que exacerbaram e os que não exacerbaram. Foi demonstrada associação entre EG e os dias de uso do BD por mês em todos os períodos. No primeiro período do estudo, houve associação com as EG anteriores. O início do uso de CINL em idade mais precoce e o relato de exposição ao tabagismo passivo foram associados apenas no segundo período, assim como as variáveis espirométricas. Os sintomas da asma em idade mais precoce, menor ACT e FeNO, eosinofilia no sangue periférico e % do eosinófilo no EI elevados, assim como o VEF<sub>1</sub>/CVF em % e em escore Z, apresentaram associação no terceiro período. Internações prévias por asma em CTI foram associadas à exacerbação grave recente (EGR) apenas no quarto período.

## DISCUSSÃO

Houve redução das exacerbações entre a admissão no estudo e os períodos avaliados ao longo dos doze meses, sendo encontrado significância apenas no segundo período. Contudo, independentemente da elevada adesão ao tratamento, da abordagem máxima possível das comorbidades e da redução dos fatores modificáveis, as EG durante o estudo ainda ocorreram entre 14,7% e 26,5% dos pacientes por período estudado.

Inicialmente, pode parecer um resultado inesperado, pois nossos pacientes provêm de uma coorte referenciada por especialistas e já utilizavam corticoide inalado há vários anos. Em nosso serviço, a cada três meses foram reavaliados e otimizou-se o tratamento de acordo com o nível de controle. Tiveram acesso sem ônus e utilizaram doses elevadas de CINL associado a  $\beta_2$  agonista de longa ação.

À admissão no estudo, 11 pacientes (32,4%) preencheram os critérios para indicação do uso do omalizumabe<sup>(7, 73)</sup>. Entretanto, essa medicação não é disponibilizada e quatro dos nossos pacientes (36,4%) tiveram acesso à medicação de custo elevado por via judicial. Os demais encontram-se com processo em via de conclusão até o término da coleta de dados do presente estudo. Ressalta-se que, mesmo em uso dessa medicação, dois pacientes diferentes apresentaram EG no segundo e quarto período do estudo.

Mas nossos resultados, sob outro aspecto, podem estar refletindo a resistência ao corticoide, que pode ocorrer na AG. Dessa forma, revelam a expectativa, na prática clínica, do uso de novas terapêuticas.

Conseguiram-se operacionalizar todos os fatores associados à exacerbação, conforme recomendado pelo GINA. Mas houve variação na associação com a EG entre os períodos, permanecendo apenas a utilização de  $\beta_2$  agonista de curta ação nos quatro períodos estudados.

Já a exacerbação grave prévia foi associada estatisticamente a EGs apenas no primeiro período. Nossos resultados são consistentes com estudo realizado durante um ano em pacientes pediátricos com AG, em que a EG prévia foi um forte preditor de EG futura. Os autores sugerem que esses pacientes até máximamente tratados podem ter elevado risco de EG<sup>8</sup>.

O nível de controle não se associou à EG na maioria dos períodos. Este resultado contrasta com estudo em AG pediátrica, em que mesmo com medicação ajustada e adesão relatada elevada a falha no controle foi preditor de EG. Os autores sugerem que a doença é intrinsecamente mais grave e levantam a possibilidade de resistência aos medicamentos<sup>26</sup>.

Em outro estudo, a etapa de tratamento do GINA à admissão foi associada ao aumento do risco de EG nos próximos 12 meses e asma não controlada nos três meses seguintes<sup>27</sup>.

Nossos pacientes foram atendidos em agendamentos regulares, encurtados quando ocorriam EG, comparecendo, quando necessário, a consultas não agendadas, além de acesso por contato telefônico e pessoal com a equipe profissional. Embora sem significância estatística, houve significância clínica, com redução da semi-internação e hospitalização dos nossos pacientes e não houve admissão em CTI após o início do estudo.

O acompanhamento especializado foi efetivo na redução das hospitalizações em estudo brasileiro com 23,5% de pacientes pediátricos com asma persistente grave, desenvolvido no centro de referência do *Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica de Feira de Santana* (ProAR-FS). Ao comparar com cidade sem acompanhamento especializado, foi encontrada redução de 78% de hospitalizações nos menores de 10 anos inseridos no programa<sup>28</sup>.

A taxa de adesão mensurada foi elevada, inclusive a adesão relatada em cada atendimento, quando comparada entre os pacientes que exacerbaram e não exacerbaram, não demonstrou significância em qualquer das análises. Isso foi surpreendente, pois ao longo do acompanhamento esperava-se que não levar a medicação para mensurar seria relacionado a alto risco de EG. Na prática clínica, esses pacientes mantinham de fato a adesão relatada, pois demonstravam técnica inalatória correta, conhecimento da doença e capacidade de realizar adequadamente o automanejo.

Individualmente, 24 pacientes (70,6%) foram responsáveis pelos 63 episódios de EG ao longo do estudo, não se controlando apesar do tratamento. Quadros de infecções virais respiratórias, inevitáveis, frequentes e com impacto clínico foram identificados numa minoria dos pacientes como possíveis desencadeantes<sup>(29)</sup>. Em pacientes maiores de 13 anos com AG, o número crescente de desencadeantes foi associado ao aumento da gravidade e frequência das exacerbações, que evitados seriam reduzidas<sup>(30)</sup>.

Mesmo com as comorbidades reconhecidas e tratadas por especialistas, otimização da terapêutica, propedêutica e intervenções necessárias, nossos pacientes mantiveram EGs<sup>(24)</sup>, diferentemente do que ocorreu em adultos com AG, em que as exacerbações recorrentes foram significativamente associadas a comorbidades específicas, fáceis de detectar e tratáveis<sup>(31)</sup>.

Ao utilizar a mensuração da FeNO no presente estudo, não houve significância nos períodos estudados.

A FeNO tem custo elevado e benefício incerto<sup>(3)</sup> e não foi preditor útil de EG em pacientes com asma moderada e grave em estudo brasileiro<sup>(32)</sup>.

No terceiro período deste estudo, a eosinofilia no EI foi associada à EG. Destaca-se que o EI foi realizado apenas à admissão no estudo, com taxa de sucesso de 75%<sup>(90)</sup>. Para acompanhamento na prática clínica, foi demonstrado que não foi possível redução significativa das EG nem melhoria do controle utilizando o percentual de eosinófilos no EI<sup>(34)</sup>.

Os preditores de exacerbações preconizados pelo GINA não contemplam especificamente o risco de EG na AG, por isso outros fatores clínicos e funcionais foram adicionados à presente investigação. Em 2012, o VEF<sub>1</sub>/CVF foi retirado dos critérios do controle da asma e desde 2015 a função pulmonar também foi retirada da avaliação do controle, sendo indicada como fator independente de risco se inferior a 60% e para avaliação de riscos futuros<sup>(73)</sup>. Já em 2014, a ATS/ERS(7) recomenda a utilização da função pulmonar como critério da falha do controle da AG.

Como não existem equações de referência brasileira de espirometria para a população pediátrica, neste estudo optou-se por adicionar a utilização das equações da *Global Lung Function Initiative* (GLI)(85). À admissão, a média dos valores espirométricos, mesmo se estratificados, encontravam-se próximos do % previsto e mantiveram-se ao final do estudo, provavelmente devido à proximidade dos valores espirométricos entre os pacientes que exacerbaram ou não. Entretanto, mesmo ao final da pesquisa ainda apresentavam resposta ao BD, sinalizando a persistente falha no controle da asma. À admissão apresentavam em escore Z valores mínimos baixos, demonstrando entre 12 e 18% dos valores inferiores à normalidade quando estratificados. Porém, ao final do estudo, houve queda nos valores em escore Z, que estratificados demonstraram maior proporção de pacientes com valores do Z VEF<sub>1</sub> e do Z FEF<sub>25-75</sub> abaixo do LIN. Assim, ao considerar a função pulmonar, em nossos resultados a utilização do ponto de corte do VEF<sub>1</sub> de 60% não foi associada à EG. Mas em cada um dos períodos, diferentes parâmetros foram associados à EG. Por esse motivo, acredita-se ser importante que na AG os parâmetros de função pulmonar permaneçam na monitoração do controle da asma.

Os parâmetros da função pulmonar na AG não estão bem estabelecidos. Comparativamente, pacientes pediátricos têm menos comprometimento da função pulmonar do que os adultos<sup>(58)</sup>. Mas em dois estudos, em idade escolar, na maioria dos pacientes os valores basais do VEF<sub>1</sub> foram mais baixos<sup>(50, 60)</sup>, semelhantes ao encontrado em estudo prospectivo de um ano para descrever AG pediátrica<sup>(68)</sup>. Ao identificar pacientes

com asma grave pediátrica resistente ao tratamento (AGPRT), os valores basais do VEF<sub>1</sub> foram de 82% e do VEF<sub>1</sub>/CVF 78%, mas inferiores aos de pacientes com asma de difícil tratamento<sup>(69)</sup>.

No Brasil, estudo pioneiro em AGRT também demonstrou valores de função pulmonar próximos do normal, mesmo na ausência de controle da asma. A hipótese foi a excessiva labilidade de tônus broncomotor, que explicaria as poucas alterações nas espirometrias, apesar dos sintomas frequentes<sup>(91)</sup>.

Nosso estudo procurou utilizar procedimentos indicados na prática clínica, mas apresenta limitações. O intervalo de tempo de observação de três meses pode ter sido curto em pacientes que são homogêneos do ponto de vista clínico e funcional, mas a opção foi por entender que esse período permitiria compreender melhor a carga de risco de EG desta coorte. A demonstração de elevado número de EG deve levar em conta que esta pesquisa foi realizada em um centro de atendimento terciário para casos difíceis. Outra limitação a ser destacada é o pequeno tamanho amostral, mas esses pacientes refletem a rede de assistência secundária na qual nosso centro encontra-se inserido. Os estudos multicêntricos poderão ser relevantes para recrutar maior número de pacientes.

Não existem respostas fáceis quando se lida com a fronteira do conhecimento. Identificar os pacientes pediátricos com AG em risco de EG e monitorar os possíveis fatores torna a prática da equipe assistencial desses pacientes desafiadora, exigindo dedicação, persistência, abordagem dos múltiplos fatores com suas semelhanças e ao mesmo tempo heterogeneidades. Essa imprevisibilidade da AG pode ser devida á múltiplos fatores, entre eles a possibilidade de resistência aos medicamentos utilizados.

Em conclusão, não foi possível reduzir com significância estatística as EG dos pacientes e os fatores associados modificaram ao longo do tempo, indicando que as estratégias de abordagem devem ser individualizadas, pois os fatores mudam ao longo dos períodos em um mesmo paciente.

## REFERÊNCIAS

1. USA. Global Initiative for Asthma (GINA) USA 2016 [cited 2016 28/04/2016]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-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(5):926-38.

3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343-73.
4. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(1):59-99.
5. Program NAEaP. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(5 Suppl):S94-138.
6. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22(3):470-7.
7. Fitzgerald JM, Bateman E, Hurd S, Boulet LP, Haahtela T, Cruz AA, *et al.* The GINA Asthma Challenge: reducing asthma hospitalisations. *Eur Respir J.* 2011; 38(5):997-8.
8. Forno E, Fuhlbrigge A, Soto-Quirós ME, Avila L, Raby BA, Brehm J, *et al.* Risk factors and predictive clinical scores for asthma exacerbations in childhood. *Chest.* 2010; 138(5):1156-65.
9. Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, Mink DR, Szeffler SJ, Simons FE, *et al.* Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(5):921-927.
10. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, *et al.* Identifying problematic severe asthma in the individual child--does lung function matter? *Acta Paediatr.* 2010; 99(3):404-410.
11. de Andrade WC, Lasmar LM, Ricci CeA, Camargos PA, Cruz Á. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2015; 15:36.
12. 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.
13. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2):S284-296.
14. 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.
15. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD001496.

16. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, *et al.* Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008; 63(8):990-996.
17. 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):616-624.
18. 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(5):602-15.
19. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(2):159-66.
20. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, *et al.* The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child*. 2009; 94(10):780-4.
21. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, *et al.* Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy*; 2009; 64(5):784-789.
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2):319-338.
23. Polgar G, Promdhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. USA: Sauncers Co, Philadelphia: W. B; 1971.
24. 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.
25. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40(6):1324-1343.
26. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, *et al.* Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):895-902.e1-4.
27. Bateman ED, Buhl R, O'Byrne PM, Humbert M, Reddel HK, Sears MR, *et al.* Development and validation of a novel risk score for asthma exacerbations: The risk score for exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014.
28. 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.

29. Sandrock CE, Norris A. Infection in severe asthma exacerbations and critical asthma syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 48(1):104-13.
30. Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2(5):544-52.e1-2.
31. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, *et al*. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):812-8.
32. Cabral AL, Vollmer WM, Barbirotto RM, Martins MA. Exhaled nitric oxide as a predictor of exacerbation in children with moderate-to-severe asthma: a prospective, 5-month study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(3):206-211.
33. Ricci CDA, Lasmar LMDLB, Pitrez PM, Mascarenhas R, Camargos PAM. Sputum induction in children and adolescents with problematic severe asthma: success Rate, safety and tolerability. *Open Allergy J*. 2015: 7-13.
34. Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax*. 2012; 67(3):193-8.
35. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003; 124(4):1318-24.
36. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG, National Institutes of Health/National Heart Ln, Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(6):1218-25.
37. Agache I, Ciobanu C. Predictive value of lung function trend and FeNO for difficult asthma in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(6):419-26.
38. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Grönlund H, van Hage M, *et al*. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 1):9-18.
39. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, de Souza RG, Vargas MH, *et al*. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(4):343-50.

## 5 COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA GRAVE (ARTIGO ORIGINAL)

**Sumário:** os pacientes com asma grave (AG) têm maior risco de prejuízo do crescimento do pulmão e da função pulmonar durante a infância, mas são escassos os estudos sobre a função pulmonar ao longo do tempo. O objetivo deste estudo foi descrever e avaliar a função pulmonar de um grupo de crianças e adolescentes brasileiros com AG .

**Métodos:** estudo prospectivo, com análise por três anos de 384 espirometrias de 65 pacientes (seis a 18 anos) com diagnóstico de AG. As variáveis espirométricas foram avaliadas longitudinalmente num grupo como um todo e depois divididas em dois grupos definidos por dose de corticoide inalatório (CINL) (budesonida ou equivalente igual e maior que 800 µg). As espirometrias foram analisadas a partir de modelos de regressão linear de efeitos mistos.

**Resultados:** à admissão no estudo, os valores do VEF<sub>1</sub> e do VEF<sub>1</sub>/CVF foram superiores ou iguais a 80% do previsto em 58% e 60% das espirometrias, respectivamente. Ao longo do tempo houve elevação significativa do VEF<sub>1</sub>(p=0,01) e do VEF<sub>1</sub>/CVF (p<0,001). No grupo com doses elevadas de CINL, houve perda não significativa da função pulmonar. O FEF<sub>25/75%</sub> em escore Z apresentou redução com significância, tanto no grupo como um todo quanto no de elevadas doses de CINL.

**Conclusões:** a função pulmonar não se elevou com o aumento de doses. O único índice espirométrico que evidenciou a perda de função pulmonar foi o FEF<sub>25/75%</sub>, sugerindo que pequenas vias aéreas podem ter mais comprometimento na asma grave.

**Palavras-chave:** Asma, crianças e adolescentes. Espirometria. Fluxo Expiratório Forçado. Estudos Longitudinais. Adesão à Medicação.

## ORIGINAL ARTICLE

### PULMONARY FUNCTION IMPAIRMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SEVERE ASTHMA

**Summary:** patients with severe asthma (SA) have a higher risk of pulmonary growth loss and pulmonary function loss during childhood, but there are few studies on pulmonary function over time. The objective of this study was to describe and evaluate the lung function of a group of Brazilian children and adolescents with SA.

**Methods:** prospective study of three years with analysis of 384 spirometries of 65 patients, with ages between six and 18 years old, with SA diagnosis. The spirometric variables were evaluated longitudinally in a group as a whole and then divided in two groups defined by inhaled corticoid dose (IHC) (budesonide or equivalent equal to and greater than 800 µg). The spirometries were analyzed based on mixed effects linear regression models.

**Results:** at admission in the study, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC values were superior to or equal to 80% of the predicted in 58% and 60% of the spirometries, respectively. Over time there was significant elevation of the FEV<sub>1</sub> (p=0,01) and the FEV<sub>1</sub>/FVC (p<0,001). In the group with elevated doses of IHC, there was non significant loss of pulmonary function. The FEF<sub>25/75%</sub> in Z score presented reduction with significance, as much as in the group as a whole as in the IHC elevated doses group.

**Conclusions:** the pulmonary function did not elevate with the increase of doses of the treatment. The only spirometric index that showed the pulmonary function loss was FEF<sub>25/75%</sub>, suggesting that small airways may present more impairment in severe asthma.

**Keywords:** Asthma, children and adolescents. Spirometry. Forced Expiratory Flow. Longitudinal studies. Medication Adherence.

## INTRODUÇÃO

A asma grave (AG) é definida naqueles pacientes que não controlam seus sintomas ou quando o controle adequado é alcançado apenas com a utilização de elevadas doses de corticoide inalado (CINL) associado ao  $\beta_2$  agonista de ação prolongada e/ou antileucotrienos e uso frequente ou crônico de corticosteroides sistêmicos (COS), após investigação detalhada de diagnósticos alternativos, comorbidades, intervenções no ambiente, terapêutica e adesão otimizadas<sup>(1)</sup>. Esses pacientes apresentam risco aumentado de exacerbações frequentes graves ou morte, reações adversas aos medicamentos utilizados e morbidade crônica com risco do prejuízo do crescimento do pulmão e da função pulmonar durante a infância<sup>(1)</sup>.

Na asma grave pediátrica (AGP), os pacientes são heterogêneos em relação aos parâmetros da função pulmonar. Podem apresentar valores espirométricos normais<sup>(2)</sup>, mesmo mantendo episódios de exacerbação grave<sup>(3)</sup>, como também esses valores podem estar reduzidos<sup>(4, 5)</sup>. Em estudo, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF foi mais sensível e refletiu mais a obstrução brônquica que o VEF<sub>1</sub><sup>(4)</sup>. Esse parâmetro, quando abaixo de 60% do previsto é considerado fator de risco para desenvolvimento de limitação ao fluxo aéreo<sup>(6)</sup>. Quando o VEF<sub>1</sub> encontra-se normal, outros índices espirométricos foram utilizados e, desta forma, o FEF<sub>25-75</sub> foi útil para identificar a maior gravidade da asma<sup>(7)</sup>, sendo sua redução identificada entre as crianças como um preditor significativo de persistência da asma e controle inadequado dos sintomas na vida adulta, independentemente do comprometimento das grandes vias aéreas<sup>(8)</sup>.

Ao longo do tempo a associação entre exacerbações graves (EG) e declínio do VEF<sub>1</sub>, foi observada em adultos e crianças, mas não em adolescentes<sup>(9)</sup>. Em um período de 10 anos, foi demonstrado, em adultos com AG, que o declínio da CVF foi mais evidente do que do VEF<sub>1</sub> e que a suscetibilidade das pequenas vias aéreas pode ser a causa da refratariedade ao tratamento<sup>(10)</sup>. Em um único estudo longitudinal na AGP evidenciou-se elevação do VEF<sub>1</sub> no primeiro ano de acompanhamento, mantendo um *plateau* nos três anos seguintes<sup>(11)</sup>.

Pacientes pediátricos com AG têm risco de crescimento mais lento da função pulmonar durante a infância, início precoce ou declínio acelerado da função pulmonar, podendo atingir um nível inferior ao esperado com prejuízo desta na vida adulta<sup>(6)</sup>. Torna-se necessário compreender o comportamento da função pulmonar ao longo do tempo. Assim, este estudo objetiva avaliar e descrever durante um período de três anos a evolução da função pulmonar em um grupo de crianças e adolescentes brasileiros com AG.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo no período de três anos, com a análise de 384 espirometrias procedentes de 65 pacientes, que fazem parte da coorte de pacientes com AG que, desde 2010, são encaminhados exclusivamente por pneumologistas pediátricos da rede pública secundária de programas de asma para um centro universitário, no Sudeste do Brasil<sup>(12)</sup>. Os métodos dessa coorte foram descritos previamente<sup>(13)</sup>.

A AG foi definida como asma que não permanece controlada ou só se controla com o uso de doses elevadas de CINL associados ao  $\beta_2$  agonista de ação prolongada e/ou antileucotrienos e/ou uso frequente ou crônico de COS<sup>(1)</sup>.

### Pacientes

Os pacientes foram admitidos no estudo no período de setembro de 2010 a julho de 2015. Foram incluídas as espirometrias de pacientes com idades entre seis e 18 anos, com diagnóstico confirmado de AG, após reavaliações dos fatores associados à falha do controle (diagnóstico diferencial, comorbidades, fatores ambientais, adesão, técnica inalatória) e ajuste da medicação de acordo com o nível de controle<sup>(1, 14)</sup>. Foram excluídos por idade 14 pacientes menores de seis anos e cinco maiores de 19 anos.

### Procedimentos

Em todos os atendimentos os pacientes foram avaliados segundo o protocolo de atendimento padronizado no serviço, que segue as recomendações da OMS<sup>(1)</sup>.

#### *Espirometria*

As espirometrias foram realizadas nos atendimentos sempre no mesmo local e horário, utilizando o espirômetro (Spirobank® II MIR - *Medical International Research*, Itália), conforme recomendações da *American Thoracic Society* (ATS). Foram mensurados o VEF<sub>1</sub>, a capacidade vital forçada (CVF), a razão VEF<sub>1</sub>/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF<sub>25/75%</sub>) antes e após a administração da dose de 400 µg de salbutamol por nebulímetro pressurizado. Foram consideradas como variação significativa ao broncodilatador (BD) as elevações de 200 mL ou 12% no VEF<sub>1</sub>. Os parâmetros foram expressos em porcentagem do valor previsto para idade, sexo e altura<sup>(15)</sup> e em Z score de acordo com os valores de referência do *Global Lung Initiative* (GLI)<sup>(16)</sup>.

Foram excluídas 192 espirometrias, dentre elas: a) 108 por exacerbações nas três semanas anteriores; b) 33 realizadas em fase de aprendizado; c) 51 realizadas com intervalo inferior a 15 dias.

### *Controle da asma*

O nível de controle da asma foi avaliado em cada atendimento, utilizando como parâmetros: sintomas diurnos e noturnos, limitação de atividades físicas e exacerbações com necessidade de medicação de alívio<sup>(17)</sup>. Usou-se ainda em maiores de 12 anos o *Asthma Control Test* (ACT), que define ausência de controle para escores cuja pontuação é abaixo de 20 do total de 25<sup>(18)</sup>.

### **Fatores associados**

#### *Rinite alérgica e sensibilização alérgica*

O diagnóstico de rinite, de acordo com os critérios do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)<sup>(19)</sup>, foi associado ao escore clínico adaptado de rinite<sup>(20)</sup>, já utilizado em trabalho anterior<sup>(13)</sup>, composto de pontuação variando de zero (melhor) a três (pior), atribuído aos parâmetros (prurido nasal, prurido orofaríngeo, prurido ocular, coriza, espirros e obstrução nasal), sendo 18 o valor somatório máximo. Pacientes classificados como rinite grave foram acompanhados por especialistas e submetidos a propedêuticas e intervenções necessárias.

O teste cutâneo foi realizado por punctura (ALK-Abelló, Hørsholm, Dinamarca) e o tamanho da pápula 3 mm maior em relação ao controle negativo foi definido como sensibilização alérgica positiva. Os controles positivos e negativos foram histamina e solução salina, respectivamente. Os alérgenos testados foram *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, epitélio de gato, cão e alérgenos de baratas (*Periplaneta americana* e *de Blattella germanica*)(21). A IgE total foi obtida pelo método fluoroenzimo imunoenensaio (ImmunoCAP-Phadia®, Sweden) e na avaliação considerados os valores de referência por faixa etária(22).

#### *Doença do refluxo gastresofágico (DRGE)*

Os pacientes com sintomas sugestivos de associação com a DRGE (epigastralgia, queimação e pirose) foram acompanhados por especialistas, realizaram propedêutica e dois pacientes foram submetidos à funduplicatura(23).

### **Técnica inalatória**

Foram utilizados inaladores de pó e nebulímetros pressurizados com espaçadores com peça bucal. Baseado nas recomendações, a técnica inalatória foi avaliada em todos os atendimentos e as intervenções propostas foram revistas nas consultas subsequentes<sup>(1, 24)</sup>.

### **Taxa de adesão**

Em cada atendimento foram verificadas as possíveis dificuldades do paciente e seu responsável, em relação à adesão, e realizadas as orientações necessárias, com reavaliação no atendimento seguinte. A taxa de adesão ao uso do CINL foi mensurada pelo cálculo do percentual de doses utilizadas em relação às previstas para cada período de tempo, considerados os contadores de doses dos dispositivos, contagem de cápsulas vazias dos inaladores de pó e os registros das datas em que os medicamentos foram dispensados<sup>(1, 25)</sup>.

### **Controle do ambiente**

O ambiente foi considerado não controlado quando havia relato de exposição ao mofo, tabagismo passivo, poeira e animais domésticos, sendo as medidas recomendadas reavaliadas nos atendimentos subsequentes<sup>(1, 24)</sup>.

### **Otimização da terapêutica**

De acordo com o nível de controle, as doses e medicamentos foram ajustados em cada atendimento, fornecidos sem ônus pelas farmácias dos centros de referência secundária<sup>(12)</sup>. Foram monitorados a pressão arterial, curvas de crescimento, IMC e o nível sérico do cortisol basal mensurado anualmente, além das variáveis clínicas para os possíveis efeitos adversos da medicação. Avaliações anuais foram realizadas por oftalmologistas e com outros especialistas, quando indicado<sup>(14)</sup>. Foram utilizados inaladores de pó com as formulações da budesonida em associação a formoterol (Symbicort® - Astra Zeneca, Lund, Suécia ou Alenia® - Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A., Guarulhos, Brasil); inaladores de pó ou nebulímetros pressurizados contendo fluticasona em associação a salmeterol (Seretide® - GlaxoSmithKline, Stevenage, Reino Unido), montelucaste (Montelair® - Aché Laboratórios), prednisolona oral e omalizumabe (Xolair; Novartis Biociências S/A., São Paulo, Brasil).

### **Análise estatística**

As análises descritivas foram realizadas a partir do cálculo das frequências, médias, medianas e desvio-padrão. No modelo longitudinal, para análise considerou-se o agrupamento de dados do período de 32 meses.

Devido à grande variabilidade observada nos perfis individuais, para a avaliação da função pulmonar ao longo do tempo foi empregado o modelo de regressão linear de efeitos mistos com o intercepto e inclinação (*slope*) aleatórios. A inclusão de efeito aleatório permitiu estimar um intercepto próprio para cada paciente e a inclinação aleatória avaliou a tendência estimada individual dos pacientes de crescimento ou decréscimo da função pulmonar ao longo do tempo. Os gráficos dos perfis longitudinais foram então construídos considerando-se: a) as espirometrias como um todo; b) dois grupos de espirometrias definidas por dose de CINL (budesonida ou equivalente igual a 800 µg e maior que este valor). Para alisamento dos perfis longitudinais e verificação do comportamento médio entre os grupos foi adotado o método *locally weighted scatter plot smooth* (LOESS).

Modelos separados foram ajustados para cada uma das variáveis respostas: CVF(L), Z-escore CVF(L), CVF%, VEF<sub>1</sub>(L), Z-escore VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>%, VEF<sub>1</sub>/CVF, Z-escore VEF<sub>1</sub>/CVF, FEF<sub>25/75</sub>(L), FEF<sub>25/75</sub>%, Z-escore FEF<sub>25/75</sub>, variação pós-broncodilatador do CVF(L), CVF%, VEF<sub>1</sub>(L), VEF<sub>1</sub>%, FEF<sub>25/75</sub>(L) e FEF<sub>25/75</sub>%. Para cada uma dessas variáveis foram construídos dois modelos. Um modelo inicial incluía apenas o tempo de acompanhamento em meses e permitia inferir a tendência longitudinal (*slope*) do grupo de pacientes como um todo. Um segundo modelo foi construído, objetivando verificar a influência da dose no comportamento médio ao longo do tempo, restringindo os dados às doses superiores a 800 µg de budesonida/equivalente.

A análise dos dados foi realizada no programa R (*The R Project for Statistical Computing*-[www.r-project.org](http://www.r-project.org)), versão 3.2.1, com o auxílio dos pacotes *reshape* (manipulação dos dados), *plyr* (auxiliar na manipulação de dados e descritivas), *ggplot2* (gráfico dos perfis), *gridExtra* (auxiliar para colocação dos gráficos em uma única figura) e *nlme* (ajuste do modelo misto). O nível de significância foi de  $p < 0,05$ .

### **Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo no149/10). Todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento informado.

## RESULTADOS

A TAB. 1 demonstra as características à admissão no estudo.

**Tabela 1- Características descritivas à admissão dos pacientes com AGP (N = 65)**

Variável	N (%)	Mediana (IQR)
Sexo feminino	41(63)	
Idade (anos)		10,5 (7,8; 13,3)
Tempo de duração da doença (anos)		9,8 (6,1; 12,5)
Tempo de uso de CINL (anos)		7,0 (4,6; 9,7)
Escore do <i>Asthma Control Test</i> (ACT)		15,5 (12,0; 20,0)
Asma não controlada <sup>a</sup>	65(100)	
Exacerbações graves nos últimos 12 meses	61(94)	
Internações prévias por asma em UTI <sup>b</sup>	13(20)	
Medicação em uso		
Dose de CINL (µg) <sup>c</sup>		800 (800-1600)
β <sub>2</sub> de longa ação	65(100)	
Antileucotrieno	16(18,5)	
Corticoide oral contínuo	5(7,7)	
Tabagismo passivo relatado	26(40)	
Baixo nível sérico do cortisol basal <sup>d</sup>	11(16,9)	
IgE sérica (UI/mL)		821 (299-1441)
>30<1500	10 (15,4)	
Comorbidades		
Rinite alérgica <sup>e</sup>	62 (95,4)	
DRGE <sup>f</sup>	16 (24,6)	
Teste cutâneo positivo	62 (95,4)	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	51 (78,5)	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	43 (66,2)	
<i>Blomia tropicalis</i>	49 (75,4)	
<i>Periplaneta americana</i>	13 (20,3)	
Epitélio de gato	7 (10,8)	
<i>Blatella germânica</i>	12 (18,5)	
Epitélio de cão	10 (15,4)	
Tabagismo passivo relatado	26(40)	
Características espirométricas basais		
CVF%		90,9 (76,4; 98,9)
VEF <sub>1</sub> %		81,2 (67,9; 93,0)
≥ 80%	38(58)	
60-79%	14(22)	
40-59%	11(17)	
<40%	2(3)	
VEF <sub>1</sub> /CVF		81,6 (77,4; 89,7)
≥ 80%	39(60)	
< 80%	26(40)	
FEF <sub>25/75</sub> (%)		71,5 (48,3; 87,5)
Variação pós-BD CVF%		2,1(-0,85; 6,6)
Variação pós-BD VEF <sub>1</sub> %		7,8(1,89; 14,9)
Variação pós-BD FEF <sub>25/75</sub> (%)		4,5(-31,9; 30,0)

<sup>a</sup> De acordo com o GINA: *Global Initiative for Asthma*; <sup>b</sup> UTI: unidade de terapia intensiva; <sup>c</sup> Dose equivalente à da budesonida; <sup>d</sup> Ao final do estudo:15,4%; <sup>e</sup> Escore de rinite ao final do estudo 3 (IQR: 1-9) p<0,001 <sup>f</sup>DRGE: doença do refluxo gastroesofágico.

Observa-se que todos os pacientes manifestavam asma não controlada; 94% deles apresentaram exacerbações graves nos 12 meses anteriores à admissão no estudo, a

despite das elevadas doses de CINL associadas ao  $\beta_2$  agonista de ação prolongada, e 7,7% dos pacientes admitidos em uso de COS.

À admissão no estudo, a mediana do VEF<sub>1</sub> foi de 81,2%, mas com valores de 67,9% em 25% da amostra. Observa-se ainda que em 58% das espirometrias os valores do VEF<sub>1</sub> encontravam-se superiores ou iguais a 80% do previsto, com padrão de obstrução moderada a grave em 20% da amostra. Quanto aos valores do VEF<sub>1</sub>/CVF, em 60% das espirometrias foram superiores ou iguais a 80% de previsto. A mediana dos valores do FEF<sub>25/75</sub>(%) basal foi de 71,5, com 25% da amostra com valores de 48,3%. A variação do VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador em 75% da amostra foi de 14,9%, mesmo em uso de doses elevadas de CINL.

Na TAB. 2 é apresentada a avaliação longitudinal da função pulmonar.

**TABELA 2- Avaliação longitudinal das espirometrias dos pacientes com AGP**

Variáveis	Intercepto (IC 95%)	Slope (IC 95%) <sup>a</sup>	p
<b>Grupo todo (N=384 espirometrias)</b>			
CVF (%)	90,9 (87,5; 94,2)	0,09 (-0,05; 0,22)	0,21
VEF <sub>1</sub> (%)	81,2 (77,4; 85,1)	0,20 (0,05; 0,34)	<b>0,01</b>
VEF <sub>1</sub> /CVF	81,6 (79,3; 83,9)	0,12 (0,04; 0,20)	<b>0,00</b>
FEF <sub>25-75</sub> %	71,5 (65,5; 77,6)	0,43 (0,20, 0,65)	<b>0,00</b>
Escore Z FEF <sub>25/75</sub> %	-1,4 (-1,74, -1,11)	-0,02 (-0,02; -0,01)	<b>0,00</b>
Escore Z VEF <sub>1</sub> /CVF	-0,9 (-1,21, -0,57)	0,01 (0,00; 0,03)	<b>0,03</b>
<b>Subgrupo com doses elevadas de CINL (N=57espirometrias)</b>			
CVF (%)	84,7 (76,7; 92,6)	0,15 (-0,30; 0,60)	0,52
VEF <sub>1</sub> (%)	77,1 (67,9; 86,2)	-0,04 (-0,60, 0,51)	0,88
VEF <sub>1</sub> /CVF	82,0 (75,5; 88,4)	-0,11 (-0,39; 0,17)	0,45
FEF <sub>25-75</sub> %	72,8 (55,3; 90,2)	-0,24 (-1,25; 0,76)	0,64
Escore Z FEF <sub>25/75</sub> %	-2,02 (-2,60, -1,44)	-0,02 (-0,04; 0,00)	<b>0,03</b>
Escore Z VEF <sub>1</sub> /CVF	-1,2 (-1,97; -0,32)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,52

CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF 25-75%: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CV; relação VEF<sub>1</sub>/CVF, pós-BD: pós broncodilatador; CINL: corticoide inalatório (dose equivalente a 800 µg de budesonida). <sup>a</sup> Variação mensal da resposta em %

Utilizando o modelo de regressão linear mista, a TAB. 2 fornece as estimativas dos parâmetros de função pulmonar, ajustado com intercepto e seu respectivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%) e o *slope*, que demonstra a variação mensal da resposta em percentual.

Para o VEF<sub>1</sub>%, o modelo estima que, no grupo como um todo, os valores do VEF<sub>1</sub> iniciam-se em 81,2 com ganho estatisticamente significativo de 0,20% da resposta a cada mês. Também ocorre elevação nos valores da CVF e do VEF<sub>1</sub>/CVF.

Já o grupo com doses elevadas de CINL inicia com valores do VEF<sub>1</sub>% de 77,1 e apresenta perda de 0,05 % a cada mês. Essa queda não é significativa, ou seja, o modelo

indica que o comportamento pode ser considerado constante ao longo do tempo. A redução de função pulmonar apenas é evidenciada com significância para os valores do  $FEF_{25/75}$  em escore Z, tanto no grupo com elevadas doses quanto no grupo como um todo.

A FIG. 1 esquematiza em gráfico a evolução longitudinal dos dados espirométricos dos pacientes com AGP do grupo todo e o grupo com doses elevadas.

**FIG. 1 -Evolução longitudinal dos dados espirométricos**

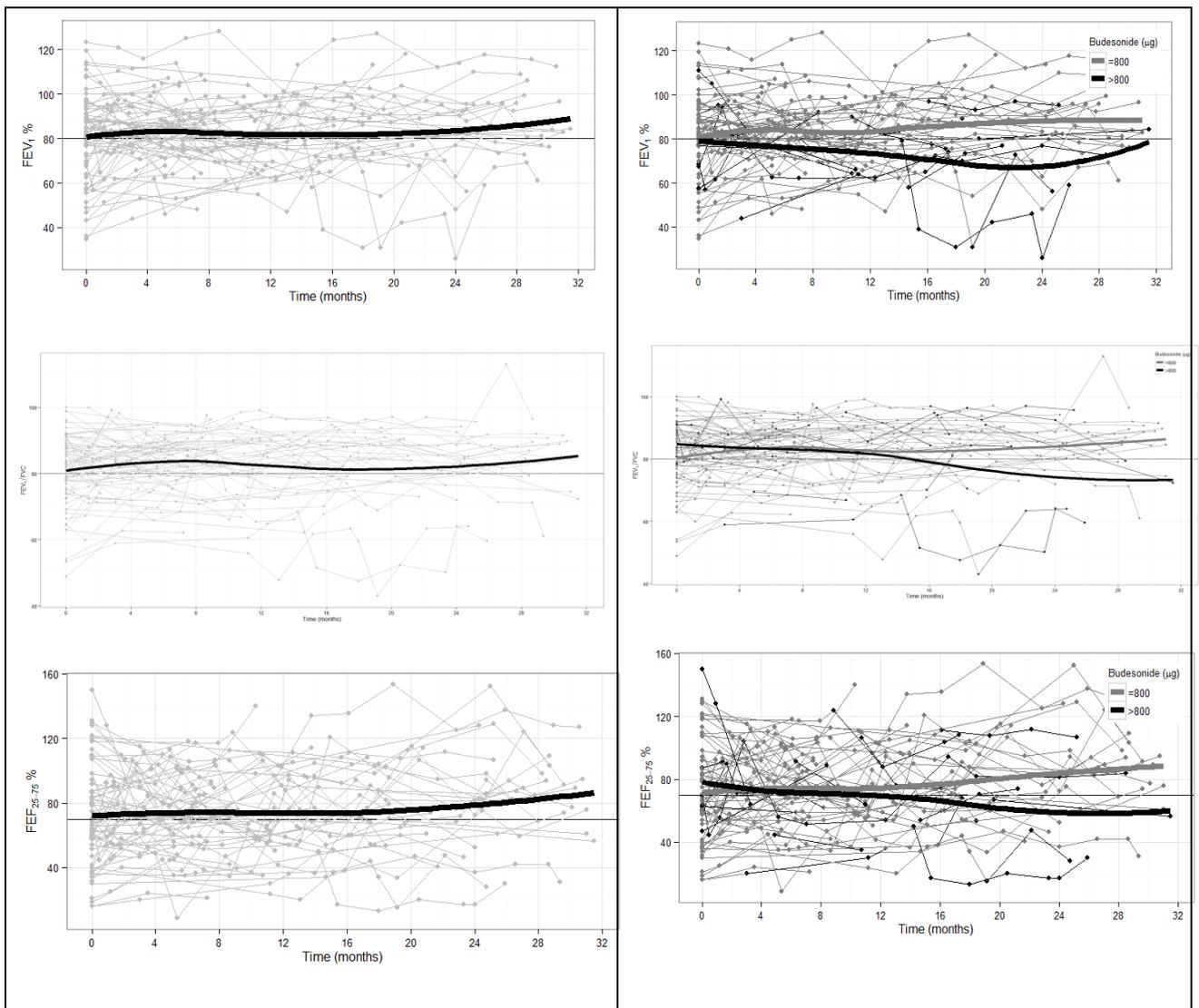


Figura A - Grupo de espirometrias como um todo.

Figura B - Grupo de espirometrias por dose equivalente da budesonida.

Ao comparar os dois grupos ao longo do tempo, observa-se na FIG. 1 que no grupo com doses elevadas de CINL os dados espirométricos se mantêm inferiores.

A FIG. 2 mostra a evolução longitudinal dos pacientes com AGP do grupo todo e o grupo com doses elevadas de CINL com o gráfico em escore Z.

**FIG. 2 - Evolução longitudinal das espirometrias em escore Z.**

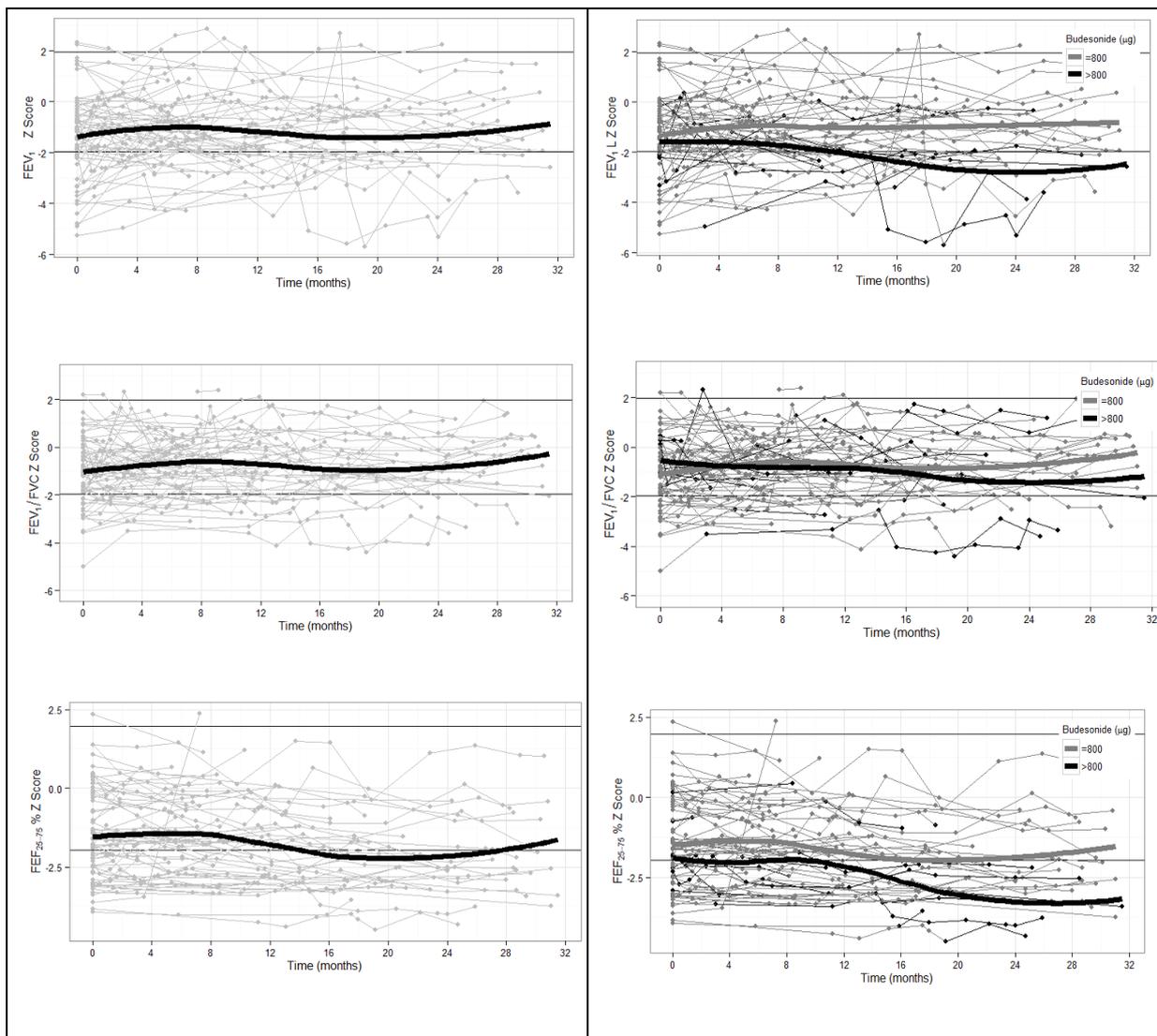


Figura A - Grupo de espirometrias como um todo.

Figura B - Grupo de espirometrias por dose equivalente da budesonida.

Na FIG.2, verifica-se que, com os dados das espirometrias em escore Z, o FEF<sub>25/75</sub>% apresenta redução ao longo do tempo, tanto no grupo como um todo quanto no grupo com doses elevadas de CINL.

## DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou na amostra do grupo como um todo que ocorreu ganho de função pulmonar na maioria dos valores espirométricos e perda apenas evidenciada pelo escore Z de FEF<sub>25/75</sub>%.

Ao se considerar a evolução da função pulmonar em pacientes pediátricos com AG ao longo do tempo, espera-se dimensionar o impacto no crescimento e desenvolvimento pulmonar, com as possíveis repercussões na vida adulta. Em um único estudo longitudinal, realizado no período de quatro anos, foi demonstrado em pacientes pediátricos com AG em uso de 1.600 µg de budesonida/equivalente o ganho do VEF<sub>1</sub> de 2,6%/ano apenas no primeiro ano, com subsequente *plateau* nos três anos seguintes(11).

No presente estudo, a análise longitudinal dos valores espirométricos revelou ganho da função pulmonar/mês, considerando o VEF<sub>1</sub> e o VEF<sub>1</sub>/CVF, mas o FEF<sub>25/75%</sub> em escore Z declinou ao longo do tempo. Demonstrou-se perda da função pulmonar, com redução do VEF<sub>1</sub>, VEF/CVF e do FEF<sub>25/75%</sub> apenas ao considerar o grupo com doses superiores de CINL, mas sem significância estatística, indicando no modelo utilizado, que esse comportamento pode ser considerado constante ao longo do tempo. Mas, se não houve significância estatística, a significância clínica deve ser considerada, pois essa redução ocorre em relação ao ganho previsto em crianças e adolescentes, podendo implicar posteriormente adultos com redução da função pulmonar.

Ao monitorar a função pulmonar de uma coorte dos 3-26 anos de idade, registrou-se que a sibilância persistente de início precoce foi associada ao declínio da função pulmonar na vida adulta e risco aumentado de exacerbações(26).

Em estudo longitudinal os pacientes com AGP apresentaram risco de DPOC aumentado em 37 vezes, demonstrando desde a avaliação inicial na idade de 7 anos uma tendência de redução do VEF<sub>1</sub> e do VEF<sub>1</sub>/CVF de -15 mL/ano(27). Apesar dos autores utilizarem critérios diferentes do presente estudo para classificar pacientes com AG e ter sido realizado quando os CINL ainda não estavam disponíveis, evidencia que a acentuação dos sintomas da DPOC do adulto foi precedido pelo crescimento pulmonar abaixo do ideal na infância.

Pacientes com redução de função pulmonar representam um fenótipo distinto da asma grave. Um percentual possivelmente poderá desenvolver a síndrome *Asthma COPD overlap syndrome* (ACOS), com a sobreposição da asma e doença pulmonar obstrutiva crônica(8)

Ressalta-se, ainda, que a perda significativa do FEF<sub>25/75%</sub> em escore Z foi evidenciado nos dois grupos. Formas graves de asma frequentemente têm o VEF<sub>1</sub> normal, com mínima ou nenhuma alteração obstrutiva nas grandes vias aéreas, mas podem ter obstrução das pequenas vias aéreas não detectadas pelo VEF<sub>1</sub>. Isso foi demonstrado em estudo com pacientes pediátricos asmáticos, em um cenário com VEF<sub>1</sub> normal, em que o FEF<sub>25/75%</sub>

foi útil para identificar a maior gravidade da asma. Essa associação foi explicada pelo fato de o  $FEF_{25/75\%}$  refletir melhor as pequenas vias aéreas<sup>(10)</sup>.

Esse achado foi corroborado em outro estudo epidemiológico com amostra mista no qual após 12 e 20 anos houve redução de 10% do valor previsto do  $FEF_{25-75}$ , que aumentou o risco de persistência da asma a longo prazo, pobre controle e permaneceu significativa em pacientes pediátricos mesmo após ajuste para  $VEF_1$  maior do que 80% do previsto<sup>(8)</sup>. O  $FEF_{25/75}$  foi identificado como um preditor significativo de asma na vida adulta, independentemente do comprometimento das grandes vias aéreas. Os autores sugerem realização de estudos sobre as mudanças nos valores do  $FEF_{25/75}$  ao longo do tempo, espontaneamente ou com tratamento, associados ao prognóstico da asma<sup>(8)</sup>.

Nesta amostra, houve redução da CVF em escore Z, com perda de 0,01 L/mês (não significativa) nas espirometrias realizadas em pacientes utilizando doses elevadas de CINL. Em estudo longitudinal envolvendo apenas adultos com AG, na avaliação dos fatores de risco e história natural das alterações da função pulmonar, o declínio da CVF foi mais evidente do que do  $VEF_1$ . Os autores sugerem que a suscetibilidade das pequenas vias aéreas pode ser a causa da refratariedade ao tratamento<sup>(10)</sup>.

Nas características clínicas à admissão, nossos pacientes relataram exacerbações graves nos últimos 12 meses, sintomas não controlados apesar do uso de doses elevadas de CINL associado ao  $\beta_2$  agonista de ação prolongada e mediana do  $VEF_1$  de 81,2% do previsto, configurando o quadro de AG. Com mediana de sete anos de utilização do CINL, em 75% das espirometrias analisadas à admissão no estudo ainda houve variação do  $VEF_1$  pós-BD de 14,9%, o que sugere asma não controlada<sup>(17)</sup>.

A avaliação da função pulmonar na asma grave (AG) permite dimensionar não só o risco futuro e de exacerbações, como também utilizar a redução do  $VEF_1$  como marcador de gravidade da obstrução<sup>(28)</sup> e como diagnóstico<sup>(4)</sup>. Entretanto, em estudo que avaliou a relevância de medidas de função pulmonar como discriminadores entre as formas da asma, a sensibilidade do  $VEF_1$  basal inferior a 80% foi considerada baixa (41%)<sup>(4)</sup>.

Na presente pesquisa, demonstrando a heterogeneidade dos valores encontrados na função pulmonar, a maioria dos nossos pacientes apresentou, à admissão, valores do  $VEF_1$  superiores a 80%. Se à admissão no estudo tivessem sido considerados apenas os valores espirométricos basais, não seria considerada como grave a maioria dos pacientes. Se fosse tido como critério de AG a relação  $VEF_1/CVF$ , o resultado seria semelhante, pois 60% deles exibiram valores iguais ou superiores a 80%. Nesta amostra, ao considerar os valores

do  $FEF_{25/75}\%$ , estes indicam redução desde o início, com valores de 48,3% em 25% da amostra.

Para conhecer se a obstrução das vias aéreas é fixa, define-se como o encontro do  $VEF_1$  inferior a 80% do valor previsto após um curso de corticosteroides sistêmicos, sem melhora significativa após broncodilatador, sendo então considerado como ausência de responsividade ao corticoide. Avaliação em pacientes pediátricos com AG ressaltou que embora 26% tenham tido limitação persistente do fluxo aéreo, apenas 11% foram responsivos ao corticoide. Na prática clínica, para esse grupo de pacientes, escalonar a terapia não modificou a resposta<sup>(29)</sup>.

Já estudos transversais de pacientes pediátricos com AG apresentam valores do  $VEF_1$  com resultados variados<sup>(13, 30, 31)</sup>. Em pesquisa prévia envolvendo alguns pacientes da coorte do presente estudo, os valores medianos do  $VEF_1$  foram de 61%<sup>(13)</sup>, ao passo que em outro estudo brasileiro com 21 pacientes pediátricos com asma grave resistente ao tratamento (AGRT), avaliando a função pulmonar em dois momentos, com intervalo de seis meses, os valores espirométricos basais registrados foram próximos do normal<sup>(30)</sup>. Na avaliação de 36 crianças e adolescentes com AGRT, a mediana do  $VEF_1\%$  foi de 76%, mas com 75% da amostra com valores de 85%<sup>(31)</sup>.

Ao se considerar o diagnóstico de AG, um requisito básico é a adesão ao tratamento para permitir a correta avaliação da necessidade de elevar a dose do CINL<sup>(14)</sup>. Nossos pacientes tiveram as taxas de adesão mensurada adequadas e reavaliação clínica contínua. A variação da mediana da taxa de adesão em todos os períodos foi de 86 a 97%.

As comorbidades foram abordadas dentro das padronizações das diretrizes, acompanhado por especialistas, mas sem repercussão na evolução da função pulmonar. Entre os 16 pacientes (24,6%) com DRGE, todos se submeteram à pHmetria e foram acompanhados por especialistas e em dois (12,5%), inclusive, submetidos à fundoplicatura. Todos pacientes diagnosticados com rinite grave foram avaliados e acompanhados por especialistas. A rinosinusite alérgica, presente na maioria dos nossos pacientes, apresentou escores clínicos reduzidos com o controle ambiental e medicamentoso. A rinite alérgica deve ser abordada nos pacientes com AG, mas as evidências do quanto essas medidas resultarão em melhor controle na AGP são limitadas<sup>(2)</sup>.

Os pacientes desta investigação, ao serem referenciados por especialistas, já utilizavam CINL com mediana de tempo de sete anos (IQR: 4,6-9,7) e, após a admissão, passaram por período mínimo de seis meses para otimização do tratamento. Mesmo com a elevação das doses durante o acompanhamento, não houve melhora dos parâmetros da

função pulmonar, com aumento da exposição aos possíveis efeitos colaterais, visto que ao final do estudo 15,4% dos pacientes tinham redução do cortisol basal. Apesar do uso da medicação, os controladores não conseguiram evitar essa perda da função pulmonar.

Na AG o CINL constitui o pilar do tratamento, mas outras terapêuticas podem ser consideradas necessárias. Em pacientes pediátricos, a opção omalizumabe é preconizada para níveis de IgE entre 30 e 1.500 UI/mL e controle de alérgenos<sup>(14)</sup>. Na nossa amostra, entre os 10 pacientes para os quais estaria indicada, até o final da coleta de dados do presente estudo apenas três deles haviam obtido acesso a essa medicação, de custo elevado, por meio de medidas jurídicas.

Esta pesquisa possui limitações. Nossos resultados podem ter validade externa limitada, pois a população estudada foi referenciada por especialistas de centros secundários, com mediana de acompanhamento de sete anos. Em alguns períodos da avaliação, a taxa de adesão não pôde ser aferida, mas acredita-se que não tenha provocado viés no estudo, pois, segundo o protocolo do nosso serviço, foi mensurada no atendimento posterior, não interferindo nos valores espirométricos. Os fatores associados à falha de controle da asma foram sistematicamente reavaliados e manejados em cada período do estudo. Mas em alguns deles, devido às condições socioeconômicas, não foi possível eliminar por completo todos os alérgenos, como, por exemplo, as medidas de forração de colchão. Outra limitação é a ausência de equações de referência brasileira de espirometria para a população pediátrica, que poderia alterar os resultados encontrados, e por isso optou-se por adicionar a utilização da *Global Lung Function Initiative (GLI)*<sup>(16)</sup>.

Em conclusão, houve ganho da função pulmonar na avaliação longitudinal de crianças e adolescentes com AG na maioria das variáveis espirométricas. Mas ao avaliar o grupo com elevação das doses de CINL, ocorreu redução constante da função pulmonar ao longo do tempo, indicando que a elevação de doses não conseguiu evitar a perda da função pulmonar, o que sugere acometimento progressivo da via aérea. Outro achado importante foi que o único índice espirométrico que demonstrou redução em ambos os grupos, com significância estatística, foi o FEF<sub>25/75%</sub> em escore Z, evidenciando o comprometimento das pequenas vias aéreas.

## REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-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(5):926-38.
2. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2011;37(2):432-40.
3. Zeiger RS, Chipps BE, Haselkorn T, Rasouliyan L, Simons FE, Fish JE. Comparison of asthma exacerbations in pediatric and adult patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1106-8.
4. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child--does lung function matter? *Acta Paediatr*. 2010;99(3):404-10.
5. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG, National Institutes of Health/National Heart Ln, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1218-25.
6. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J*. 1999;13(4):904-18.
7. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012;49(6):586-92.
8. Siroux V, Boudier A, Dolgopoff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015.
9. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, Group SI. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24.
10. Matsunaga K, Akamatsu K, Miyatake A, Ichinose M. Natural history and risk factors of obstructive changes over a 10-year period in severe asthma. *Respir Med*. 2013;107(3):355-60.
11. Sharples J, Gupta A, Fleming L, Bossley CJ, Bracken-King M, Hall P, et al. Long-term effectiveness of a staged assessment for paediatric problematic severe asthma. *Eur Respir J*. 2012;40(1):264-7.
12. 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 Organ J*. 2009;2(12):289-95.
13. de Andrade WC, Lasmar LM, Ricci CeA, Camargos PA, Cruz Á. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:36.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

16. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
17. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
18. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66.
19. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008;63(8):990-6.
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. 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.
22. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S284-96.
23. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD001496.
24. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):780-4.
25. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy*. 2009;64(5):784-9.
26. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1414-22.
27. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):189-94.
28. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):61-7.
29. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1052-9.
30. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, de Souza RG, Vargas MH, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-50.
31. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1342-9.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em crianças e adolescentes com asma grave, a abordagem dos fatores associados à exacerbação conduziu naturalmente ao desdobramento do estudo, avaliação do risco futuro, comprometimento e evolução da função pulmonar. Os dois temas são de grande relevância, considerando-se o impacto da asma grave não controlada na morbidade e mortalidade desses pacientes, tanto em países em desenvolvimento como nos desenvolvidos.

Até o momento ainda não havia sido descrita na asma grave pediátrica a combinação dos fatores clínicos e funcionais associados à exacerbação grave. Nessa amostra, nos dados coletados prospectivamente observa-se que os fatores variaram ao longo dos 12 meses, entre os mesmos pacientes, reforçando o conceito de que a asma grave é de fato uma doença dinâmica, com parâmetros flutuantes. Nas análises, diversos fatores foram acrescentados na tentativa de alinhar o processo de conhecimento e muitas vezes de reconhecimento num mesmo paciente ao longo do acompanhamento. Nosso centro de referência terciário recebe pacientes encaminhados exclusivamente por pneumologistas pediátricos, com longo e precoce início da doença. Suas comorbidades foram abordadas por especialistas, com uso de medicamentos disponibilizados sem ônus pelo SUS. As exacerbações graves permaneceram frequentes, mesmo com acompanhamento regular, elevadas doses de medicamentos, alta taxa de adesão mensurada e otimização do tratamento.

A avaliação da função pulmonar durante o acompanhamento do paciente pediátrico com AG é valorizada em diversos estudos, diretrizes e consensos nacionais e internacionais, pois avalia os riscos futuros, tão significativos nesses pacientes. Com escassos dados longitudinais sobre a evolução da função pulmonar na AG pediátrica, os resultados encontrados neste estudo foram surpreendentes. Não se obteve benefício com a elevação de doses de CINL, a evolução da função pulmonar não foi alterada e os pacientes ficaram expostos aos efeitos adversos do tratamento. Demonstrou-se perda da função pulmonar em escore Z, mas não em valores do percentual do previsto. Novos parâmetros podem ser incorporados, diante da heterogeneidade dos valores encontrados nos estudos.

Nossos dados agregados em estudos multicêntricos certamente trarão mais esclarecimentos. Há a possibilidade de se estar diante de uma evolução para a sobreposição

(*overlap*) asma X doença pulmonar obstrutiva crônica(DPOC), que deve ser cuidadosamente avaliada diante da ausência da resposta à terapêutica, além do risco iminente do remodelamento já instaurado. Novas abordagens terapêuticas devem ser avaliadas. Perspectivas se desenham e movem pesquisas na expectativa de resultados que impactem não só o presente, mas também o futuro das crianças e adolescentes com asma grave.

## APÊNDICE E ANEXOS

### APÊNDICE A PROTOCOLO DA PESQUISA FATORES ASSOCIADOS À EXACERBAÇÃO NA ASMA GRAVE PEDIÁTRICA

**Primeiro atendimento- Dados basais** Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de identificação no registro do CEMAD \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ Iniciais \_\_\_\_\_

Gênero: Masculino  Feminino

Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data Início do acompanhamento no CEMAD \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade do Início do acompanhamento no CEMAD (anos) \_\_\_\_\_

Início sintomas (anos) \_\_\_\_\_

Tempo de duração da doença á admissão (meses) \_\_\_\_\_

Idade do Início do uso de CINL (anos) \_\_\_\_\_

Tempo de uso de CINL (anos) \_\_\_\_\_

Número de Internações em CTI anteriores á admissão no CEMAD \_\_\_\_\_

Número de Exacerbações nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_

Número de Exacerbações nos últimos 06 meses após admissão no CEMAD \_\_\_\_\_

Número de Exacerbações nos últimos 18 meses \_\_\_\_\_

Número de Cursos de corticoide oral nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_

Tabagismo passivo á admissão: Não  Sim

Manutenção do Tabagismo passivo durante o acompanhamento Não  Sim

História parental (APENAS pai e/ou mãe) de asma: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Dermatophagoides pteronyssinus*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Dermatophagoides farinae*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Blomina tropicalis*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Aspergillus fumigatus*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Periplaneta americana*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para Epitélio de Gato- *Felix domesticus*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Blatella germanica*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Alternaria Alternata*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para Epitélio de cão – *Canis familiaris*: Não  Sim

Dosagem IgE (Valor absoluto) \_\_\_\_\_ Não aferido

Dosagem Eosinofilia sérica \_\_\_\_\_ Não aferido

Dosagem de vitamina D: Normal  Insuficiente  Sem informação ou não realizada

Escaro induzido realizado: Não  Sim

Data coleta : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Neutrofilos Escaro induzido \_\_\_\_\_

Eosinofilos Escaro induzido \_\_\_\_\_

Viabilidade \_\_\_\_\_

Contagem de Células escamosas% \_\_\_\_\_

Co morbidades: Rinite Não  Sim   
 Co morbidades: DRGE Não  Sim   
 Co morbidades: Problemas psicossociais Psicosociais (Depressão, ansiedade, dificuldade aprendizado, TDHA, etc.)(problemas financeiros, uso de álcool ou drogas pelos pais, conflitos familiares) Não  Sim   
 Data da admissão na pesquisa: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Percepção adequada dos sintomas: Não  Sim   
 Técnica inalatória adequada: Não  Sim   
 Ambiente controlado: Não  Sim   
 Idade atual (anos): \_\_\_\_\_  
 Intervalo de tempo (meses) entre a admissão no CEMAD e a consulta atual: \_\_\_\_\_  
 IMC ( Z escore): \_\_\_\_\_  
 Dose Budesonida INL (ou equivalente): \_\_\_\_\_  
 Uso de  $\beta_2$  de ação prolongada: Não  Sim   
 Uso atual de Antileucotrieno: Não  Sim   
 Adesão Mensurada: Não  Sim   
 Mensuração da Adesão (%): \_\_\_\_\_  
 Mensuração da Adesão em percentual: <80% > 80%  
 Exacerbações prévias Não= 0 Sim =1  
 Exacerbações graves período atual Não  Sim   
 Exacerbações nos últimos 3 meses: Não  Sim   
 Número de exacerbações nos últimos 3 meses  
 Desencadeante: informado Não  Sim   
 Desencadeante: IVAS: Não=0 Sim=1  
 Desencadeante: Atividade física: Não  Sim   
 Desencadeante: Inversão térmica: Não  Sim   
 Desencadeante: Tabaco: Não  Sim   
 Desencadeante: Poluente ambiental: Não  Sim   
 Número médio de dias/ mês que houve necessidade de uso do salbutamol: \_\_\_\_\_  
 Necessidade de curso de Corticoide Não  Sim   
 Atendimento necessário na exacerbação: Serviço de Urgência: Não  Sim   
 Atendimento necessário na exacerbação: Oxigênio/ Semi-internação: Não  Sim   
 Atendimento necessário na exacerbação: Hospitalização: Não  Sim   
 Fração exalada óxido nítrico (ppb)(FeNO) : \_\_\_\_\_ Não realizada\*  
 ACT: \_\_\_\_\_ Não realizada\*  
 GINA da consulta atual: Controlada  Não controlada   
 Escore Rinite: \_\_\_\_\_  
 Classificação Rinite: Intermitente Persistente Não se aplica   
 CVF(L) \_\_\_\_\_  
 CVF (%) \_\_\_\_\_  
 VEF<sub>1</sub>L \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>% \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>/CVF \_\_\_\_\_

FEF<sub>25-75</sub> L \_\_\_\_\_

FEF<sub>25-75</sub>% \_\_\_\_\_

Varição CVF em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição CVF em % pós BD \_\_\_\_\_

Varição VEF<sub>1</sub> em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição VEF<sub>1</sub> % pós BD \_\_\_\_\_

Varição FEF<sub>25-75</sub> em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição FEF<sub>25-75</sub> em % pós BD \_\_\_\_\_

**Atendimentos - aos 3, 6, 9 e 12 mese após a admissão na pesquisa**

**Data** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade atual (anos): \_\_\_\_\_

Intervalo de tempo entre a admissão no CEMAD e a consulta atual \_\_\_\_\_(meses)

Percepção adequada dos sintomas: Não  Sim

Técnica inalatória adequada: Não  Sim

Ambiente controlado: Não  Sim

IMC ( Z escore): \_\_\_\_\_

Dose Budesonida INL (ou equivalente): \_\_\_\_\_

Uso de  $\beta_2$  de ação prolongada: Não  Sim

Uso atual de Antileucotrieno: Não  Sim

Adesão Mensurada: Não  Sim

Mensuração da Adesão (%): \_\_\_\_\_

Mensuração da Adesão em percentual: <80% > 80%

Exacerbações prévias Não  Sim

Exacerbações graves período atual Não  Sim

Exacerbações nos últimos 3 meses: Não  Sim

Número de exacerbações nos últimos 3 meses

Desencadeante: informado Não  Sim

Desencadeante: IVAS: Não  Sim

Desencadeante: Atividade física: Não  Sim

Desencadeante: Inversão térmica: Não  Sim

Desencadeante: Tabaco: Não  Sim

Desencadeante: Poluente ambiental: Não  Sim

Número médio de dias/ mês que houve necessidade de uso do salbutamol: \_\_\_\_\_

Necessidade de curso de Corticoide Não  Sim

Atendimento necessário na exacerbação: Serviço de Urgência: Não  Sim

Atendimento necessário na exacerbação: Oxigênio/ Semi-internação: Não  Sim

Atendimento necessário na exacerbação: Hospitalização: Não  Sim

Fração exalada óxido nítrico (ppb)(FeNO) : \_\_\_\_\_ Não realizada\*

ACT: \_\_\_\_\_ Não realizada\*

GINA da consulta atual: Controlada  Não controlada

Escore Rinite: \_\_\_\_\_

Classificação Rinite: Intermitente  Persistente  Não se aplica

CVF(L) \_\_\_\_\_

CVF (%) \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>L \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>% \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>/CVF \_\_\_\_\_

FEF<sub>25-75</sub> L \_\_\_\_\_

FEF<sub>25-75</sub>% \_\_\_\_\_

Varição CVF em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição CVF em % pós BD \_\_\_\_\_

Varição VEF<sub>1</sub> em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição VEF<sub>1</sub> % pós BD \_\_\_\_\_

Varição FEF<sub>25-75</sub> em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição FEF<sub>25-75</sub> em % pós BD \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B**  
**PROTOCOLO DA PESQUISA**  
**FUNÇÃO PULMONAR NA ASMA GRAVE PEDIÁTRICA**

Número de identificação no registro do CEMAD \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ Iniciais \_\_\_\_\_

Gênero: Masculino  Feminino

Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de identificação no registro do CEMAD \_\_\_\_\_

**Data do Início do acompanhamento no CEMAD** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade do Início do acompanhamento no CEMAD (anos) \_\_\_\_\_

Início sintomas (anos) \_\_\_\_\_

Tempo de duração da doença á admissão (meses) \_\_\_\_\_

Idade do Início do uso de CINL (anos) \_\_\_\_\_

Tempo de uso de CINL (anos) \_\_\_\_\_

Número de Internações em CTI anteriores á admissão no CEMAD \_\_\_\_\_

Número de Exacerbações nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_

Número de Cursos de corticoide oral nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_

Tabagismo passivo á admissão: Não  Sim

História parental (APENAS pai e/ou mãe) de asma: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Dermatophagoides pteronyssinus*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Dermatophagoides farinae*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Blomina tropicalis*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Aspergillus fumigatus*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Periplaneta americana*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para Epitélio de Gato- *Felix domesticus*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Blatella germanica*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para *Alternaria Alternata*: Não  Sim

Teste cutâneo positivo para Epitélio de cão – *Canis familiaris*: Não  Sim

Dosagem de cortisol basal: Normal  Baixo  Não disponibilizado/não realizado

Dosagem IgE (Valor absoluto) \_\_\_\_\_ Não aferido\*

Dosagem Eosinofilia sérica \_\_\_\_\_ Não aferido\*

Dosagem de vitamina D: Normal  Insuficiente  Sem informação ou não realizada

Necessidade de Teste de Broncoprovocação Não  Sim

Resposta á broncoprovocação: Não realizada  Variação encontrada (%): queda de \_\_\_\_\_

Realizado Teste ao esteroide oral Não  Sim

Resposta ao esteroide: Não realizado:  Parcial  Responsivo  Teste Incompleto  Negativo

Co morbidades: Rinite: Não  Sim

Co morbidades: DRGE: Não  Sim

Co morbidades: Psicosociais (Depressão, ansiedade, dificuldade aprendizado, TDHA, etc.) (problemas financeiros, uso de álcool ou drogas pelos pais, conflitos familiares) Não  Sim

Co morbidades: Outras (Sobrepeso, obesidade) Não  Sim

Espirometria anterior á admissão no CEMAD: Não  Sim

**Dados (do Primeiro ao Décimo primeiro atendimento na pesquisa): Data** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

IMC \_\_\_\_\_

Dose Budesonida INL (ou equivalente) \_\_\_\_\_

Uso de  $\beta_2$  de ação prolongada: Não  Sim

Uso atual de Antileucotrieno: Não  Sim

Percepção adequada dos sintomas: Não  Sim

Técnica inalatória Correta: Não  Sim

Uso atual de Corticoide oral contínuo: Não  Sim

Adesão Mensurada (%) \_\_\_\_\_

Fração exalada óxido nítrico (ppb) (FeNO): \_\_\_\_\_ Não realizada\*

ACT: \_\_\_\_\_ Não realizada\*

GINA: Controlada  Não controlada

Escore Rinite: \_\_\_\_\_ (Leve 1-6 Moderada 6-12 Grave  $\geq$  12)

Classificação Rinite: Intermitente  Persistente  Não se aplica

CVF(L) \_\_\_\_\_

Z Escore CVF(L) \_\_\_\_\_

CVF (%) \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>L \_\_\_\_\_

Z Escore VEF<sub>1</sub>L \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>% \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>/CVF

Z Escore VEF<sub>1</sub>/CVF \_\_\_\_\_

FEF<sub>25-75</sub> L \_\_\_\_\_

FEF<sub>25-75</sub>% \_\_\_\_\_

Z Escore FEF<sub>25-75</sub>% \_\_\_\_\_

Varição CVF em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição CVF em % pós BD \_\_\_\_\_

Varição VEF<sub>1</sub> em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição VEF<sub>1</sub> % pós BD \_\_\_\_\_

Varição FEF<sub>25-75</sub> em mL pós BD \_\_\_\_\_

Varição FEF<sub>25-75</sub> em % pós BD \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - Ficha de Acompanhamento Funcional

		<b>Ficha de Acompanhamento - Funcional</b>																						
		Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle																						
N° HCL:		N° CEMAD				Paciente:				Sexo:				Idade:										
Nome mãe:		DN :				Sexo:				Idade:														
Endereço:		Telefone:																						
<i>* Convertido para equação de Polgar / após 14a Knudson</i>																								
DATA	Peso	Altura	CVF (L)	CVF(%)	VEF <sub>1</sub> (L)	VEF <sub>1</sub> (%)	VEF <sub>1</sub> /CVF	PFE (L)	PFE (%)	FEF 25/75(L)	FEF 25/75(%)	CVF BD(L)	CVF BD(%)	Variac. CVF (mL)	Variac. CVF (%)	VEF <sub>1</sub> BD (L)	VEF <sub>1</sub> BD(%)	Variac. VEF <sub>1</sub> (mL)	Variac. VEF <sub>1</sub> (%)	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	2,92	90,0	1,77	64,0	60,6	4,69	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 D - Ficha de Acompanhamento Clínico, ACT, FeNO e outros

		Ficha de Acompanhamento Clínico, ACT e FeNO												
Centro Multidisciplinar para Asma de Dificil Controle														
Nº HCL:	Nº CEMAD		1		Paciente:									
Nome mãe:	DN :				Idade:									
Endereço:	Telefone:													
DATA	Peso	Altura	PA	FC	FR	Sat O2 (%)	Ambiente (C/PC/NC)	Adeção relato (%)	Adeção confer.(%)	GIMA (C/PC/NC)	ACT	FENO	Escore Rinite	Clínico
18/11/2005	22,8	119												Três Crises
02/05/2006	23,8	122												Uso contínuo de B 2
14/02/2007	25,6	126												Várias crises
05/06/2008	52,4	133	Peso parece estar errada. Essa espirometria foi feita no 5 andar											Internação 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	43,0	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	43,0	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	53,0	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	53,0	155,0	100/72	84	18	95	C	100	X	PC	24	28	1	Prednisona suspenso
28/10/2011	53,0	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	Adeção mensurada: desprezou fraccos
27/04/2012	53,0	156,0	100/70	91	18	98	C	100	X	NC	18	XX	13	Não fez FENO - Faltou sensor
22/06/2012	53,0	156,0	100/80	88	18	98	C	100	100	NC	20	XX	1	Não fez FENO - Faltou 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

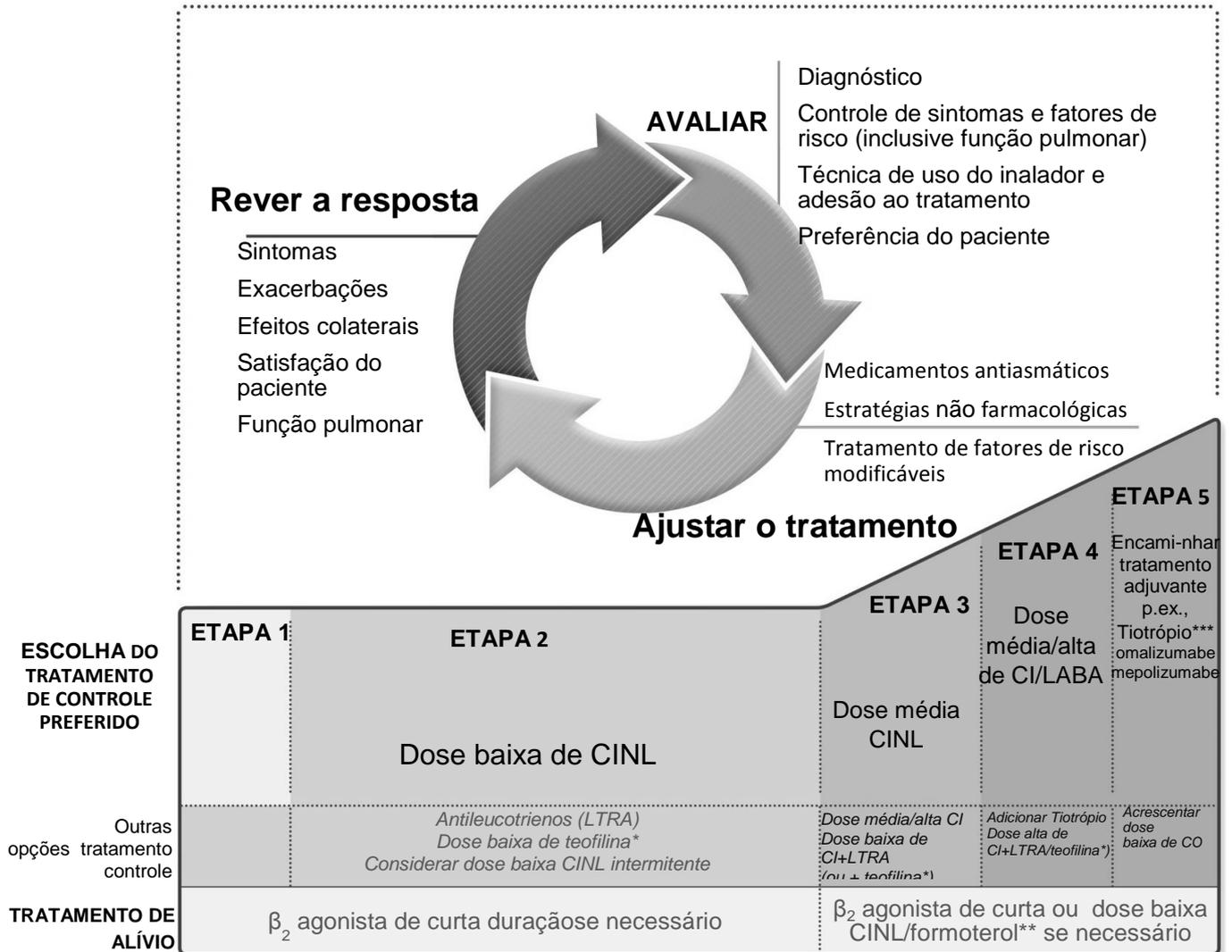
**ANEXO A – Asthma Control Test - ACT maiores de 12 anos**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

<b>Nas últimas quatro semanas:</b>	
<b>Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?</b>	
<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
<b>Q2. Como está o controle da sua asma?</b>	
<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
<b>Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?</b>	
<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
<b>Q4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?</b>	
<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
<b>Q5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?</b>	
<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 B-Abordagem gradual para controlar os sintomas e minimizar o risco futuro**



\*Não se recomenda teofilina para crianças entre 6 e 11 anos de idade; o tratamento preferido na Etapa 3 é dose média de CI

\*\*Para pacientes que estão usando BDP/formoterol ou BUD/formoterol como terapia de manutenção e de alívio

\*\*\* Idade de tiotrópio mudou para >12

Fonte – Adaptação *Global Initiative for Asthma -2016*

**ANEXO C - Avaliação de controle da asma em adultos, adolescentes e crianças 6-11 anos**

<b>Avaliação do controle clínico atual</b>					
<b>Parâmetros (preferencialmente nas últimas 4 semanas)</b>		<b>Asma controlada</b>	<b>Asma parcialmente controlada</b>	<b>Asma não controlada</b>	
<b>Sintomas diurnos mais de duas vezes / semana</b>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Nenhum parâmetro	Um ou dois dos parâmetros	Três ou quatro dos parâmetros	
<b>Sintomas/despertares noturnos</b>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
<b>Necessidade de medicação de alívio <math>\geq 2</math> por semana</b>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
<b>Qualquer limitação de atividade devido à asma</b>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
<b>Avaliação dos riscos futuros</b> (exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)					
<b>Características que estão associadas com aumento dos riscos de eventos adversos no futuro: mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, a admissão prévia em UTI, baixo VEF<sub>1</sub>, exposição à fumaça do tabaco e necessidade de usar medicação em altas dosagens</b>					

Fonte – Adaptação *Global Initiative for Asthma -2016*

## Anexo D - 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is written over a faint, illegible stamp.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG