UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

IZABELA MARIA ELIAS SILVA

Tomografia quantitativa de tórax: comparações entre asmáticos de difícil controle, asmáticos bem controlados e indivíduos sem doença respiratória e correlações com parâmetros espirométricos

Ribeirão Preto

2019

IZABELA MARIA ELIAS SILVA

Tomografia quantitativa de tórax: comparações entre asmáticos de difícil controle, asmáticos bem controlados e indivíduos sem doença respiratória e correlações com parâmetros espirométricos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Bezerra de Menezes

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Silva, Izabela Maria Elias

Tomografia quantitativa de tórax: comparações entre asmáticos de difícil controle, asmáticos bem controlados e indivíduos sem doença respiratória e correlações com parâmetros espirométricos, Ribeirão Preto, 2019.

76 p.: il.; 30 cm

Tese de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Menezes, Marcelo Bezerra de

1. Asma. 2. Remodelamento das vias aéreas. 3. Tomografia computadorizada quantitativa. 4. Espirometria.

Silva, Izabela Maria Elias

Título: Tomografia quantitativa de tórax: comparações entre asmáticos de difícil controle, asmáticos bem controlados e indivíduos sem doença respiratória e correlações com parâmetros espirométricos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida, da fé e do amor.

Aos meus pais, José Paulo e Cláudia, pelo amor incondicional, pelas orações e interseções, pela dedicação e compreensão, por caminharem ao meu lado, em busca dos sonhos que são sempre nossos.

Ao Dr Marcelo Bezerra de Menezes, meu orientador, pela confiança, pelos ensinamentos, por ser tão dedicado e compreensivo, por ser e estar sempre presente em todos os momentos, bons e ruins. Mas acima de tudo, por acreditar no nosso trabalho sempre com otimismo. É uma honra trabalhar com você.

Ao Dr Élcio dos Santos Vianna, por ter me acolhido como aluna do aprimoramento, como pós-graduanda e como filha, por ter ouvido meus lamentos e ainda assim confiado em mim, e me dado oportunidades únicas.

Ao Dr Marcel Koenigkam Santos, pela contribuição tecnológica avançada em tomografia computadorizada, pelos ensinamentos e por estar sempre disposto a tirar nossas dúvidas.

Aos médicos contratados e residentes dos ambulatórios de pneumologia e de alergia, pela paciência, pela interatividade e por contribuírem imensamente na triagem de pacientes e na coleta de dados.

À Beatriz (Elizabet Sobrani), por ser uma das melhores pessoas que eu convivi esses últimos anos, pelo carinho, pela amizade, por aguentar minhas lamurias e por ter participado de praticamente todas as coletas na seção de pneumologia.

Aos meus amigos, que são dons de Deus. Somos um pacote completo de animação, dança e reclamação, para equilibrar. Sem vocês eu não teria suportado um só dia. A vocês, desejo todo amor do mundo.

RESUMO

SILVA, I. M. E. Tomografia quantitativa de tórax: comparações entre asmáticos de difícil controle, asmáticos bem controlados e indivíduos sem doença respiratória e correlações com parâmetros espirométricos. 2019. 76p Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: A asma é uma doença crônica das vias aéreas, cuja fisiopatologia compreende inflamação, hiper-responsividade e remodelação. As características clínicas e a espirometria são usadas para avaliar o controle da doença. Alguns asmáticos não conseguem controlar tomando altas doses de medicações de controle (asma de difícil controle). A tomografia computadorizada quantitativa de tórax (TCQ) é pouco usada na asma, mas pode fornecer biomarcadores da doença. **Objetivos:** Comparar os achados de TCQ de indivíduos sem doenças respiratórias (grupo controle - GC), com asma controlada (ABC) e com asma de difícil controle (ADC), visando prioritariamente parâmetros substitutivos do remodelamento das vias aéreas. Investigar se há correlações entre os parâmetros QCT e espirometria. **Materiais e Métodos:** Recrutamos sujeitos com ADC e ABC em um hospital terciário. Usamos registros médicos e convite pessoal para obter dados de CG. Todos os indivíduos foram submetidos a tomografia computadorizada de alta resolução e espirometria. Um software (Yacta) foi usado para obter dados de TCQ. O teste t de Student, o one-way ANOVA e o teste exato de Fisher foram realizados para comparar os dados dos grupos. Os coeficientes de correlação de Pearson foram calculados para avaliar as correlações entre os parâmetros espirométricos e TCQ. **Resultados:** O GC foi composto por 21 sujeitos; ABC, de 28 e ADC, de 27. Estes últimos eram mais idosos que GC e ABC (50,85 (10,11); 41,27 (11,57); 42,04 (10,11) anos; $p = 0,002$). A espessura relativa das vias aéreas (ERP3-8) foi significativamente diferente entre GC e ADC (45,31% (3,71); 49,38% (3,38); $p = 0,001$) e entre GC e ABC (45,31%, 71); 48,25 (4,51); $p = 0,001$). A espessura normalizada das vias aéreas (Pi10) foi significativamente diferente entre ADC e ABC (0,51 (0,10); 0,44 (0,10); $p = 0,0001$) e entre ADC e CG (0,51 (0,10), 0,39 (0,08), $p = 0,0001$). A área da parede das vias aéreas (AP/ASC-mm²) da terceira geração brônquica foi significativamente diferente entre o ADC e o GC (37,14 (9,70); 30,18 (5,06); $p = 0,005$) e entre ABC e GC (35, 54 (6,37); 30,18 (5,06); $p = 0,005$). A área da luz da via aérea da terceira geração brônquica (LA/ASC-mm²) foi significativamente diferente entre ADC e ABC (28,81 (10,08); 35,88 (7,12); $p = 0,002$) e entre ADC e GC (28 81 (10,08); 36,14 (7,29); $p = 0,002$). A atenuação máxima média (MMA-Hounsfield Units) da terceira geração brônquica foi significativamente diferente entre ADC e GC (-128,68 (67,15); -232,01 (75,20); $p = 0,0001$) e entre ABC e CG (-147,81 (75,31); -232,01 (75,20); $p = 0,0001$). Encontramos correlações negativas entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a ERP na terceira, quarta e quinta gerações brônquicas; entre o índice Tiffeneau e a ERP nessas gerações; entre fluxo expiratório forçado (FEF_{25-75%}) e ERP nas mesmas gerações. Encontramos correlações negativas entre VEF₁ e AMM

na terceira e quarta gerações e entre o índice de Tiffeneau e AMM nessas gerações. Encontramos correlações negativas entre o $FEF_{(25-75\%)}$ e o AMM nessas gerações. **Conclusões:** Mesmo os asmáticos com doença controlada apresentaram evidências radiológicas de comprometimento da parede das vias aéreas; as evidências foram maiores em asma de difícil controle. Características tomográficas podem ser devido a inflamação ou remodelação. Encontramos correlações entre os parâmetros espirométricos e TCQ. Nossos achados reforçam a utilidade potencial dos parâmetros do TCQ como biomarcadores do controle da asma e da resposta ao tratamento, em pesquisa e em bases clínicas.

Palavras-chave: Asma. Remodelamento das vias aéreas. Tomografia computadorizada quantitativa. Espirometria.

ABSTRACT

SILVA, I. M. E. Thoracic quantitative computed tomography: comparisons between difficult-to-treat asthmatic patients, controlled asthmatic patients and subjects without respiratory diseases and correlations with spirometry. 2019. 76p Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019

Introduction: Asthma is a chronic airway disease whose pathophysiology comprises inflammation, hyperresponsiveness and remodelling. Clinical characteristics and spirometry are used to assess disease control. Some asthmatics do not achieve control taking high doses of controller therapy (difficult to control asthma). Quantitative lung computed tomography (QCT) is seldom used in asthma but may provide asthma biomarkers. **Objectives:** To compare QCT findings of subjects without respiratory diseases (control group - CG), with controlled asthma (CA) and with difficult to control asthma (DCA), aiming primarily at surrogate parameters of airway remodelling. To investigate whether there are correlations between QCT and spirometry parameters. **Materials and Methods:** We recruited subjects with DCA and CA from a tertiary hospital. We used medical records and personal invitation to obtain CG data. All subjects underwent high resolution computed tomography and spirometry. A software (Yacta) was used to obtain QCT data. Student's t-test, one-way ANOVA and Fisher's exact test were performed to compare data from the groups. Pearson correlation coefficients were calculated to assess correlations between spirometric and QCT parameters. **Results:** The CG was comprised of 21 subjects; CA, of 28 and DCA, of 27. The latter had older subjects than CG and CA (50,85 (10,11); 41,27 (11,57); 42,04 (10,11) years; $p=0,002$). Relative airway thickness (RT) was significantly different between CG and DCA (45,31% (3,71); 49,38% (3,38); $p=0,001$) and between CG and CA (45,31% (3,71); 48,25 (4,51); $p=0,001$). Normalised airway thickness (Pi10) were significantly different between DCA and CA (0,51 (0,10); 0,44 (0,10); $p=0,0001$) and between DCA and CG (0,51 (0,10); 0,39 (0,08); $p=0,0001$). Airway wall area (AWA-mm²) of the third bronchial generation was significantly different between DCA and CG (37,14 (9,70); 30,18 (5,06); $p=0,005$) and between CA and CG (35,54 (6,37); 30,18 (5,06); $p=0,005$). Airway lumen area of the third bronchial generation (ALA-mm²) was significantly different between DCA and CA (28,81 (10,08); 35,88 (7,12); $p=0,002$) and between DCA and CG (28,81 (10,08); 36,14 (7,29); $p=0,002$). Mean maximum attenuation (MMA-Hounsfield Units) of the third bronchial generation was significantly different between DCA and CG (-128,68 (67,15); -232,01 (75,20); $p=0,0001$) and between CA and CG (-147,81 (75,31); -232,01 (75,20); $p=0,0001$). We found negative correlations between forced expiratory volume on the first second (FEV₁) and RT on the third, fourth and fifth bronchial generations ; between the Tiffeneau index and RT on those generations; between forced expiratory flow (FEF₂₅₋₇₅) and RT on the same generations. We found negative correlations between FEV₁ and MMA on the third and fourth generations and between the Tiffeneau index and MMA on those generations. We found negative correlations between FEF₂₅₋₇₅ and MMA on those generations.

Conclusions: Even asthmatics with controlled disease had radiological evidence of airway wall involvement; the evidences were greater in difficult to control asthma. Tomographic features can be due to inflammation or remodelling. We found correlations between spirometric and QTC parameters. Our findings reinforce the potential usefulness of QTC parameters as biomarkers of asthma control and of response to treatment, on research and clinical grounds.

Key words: Asthma. Airway remodelling. Quantitative computed tomography. Spirometry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo (TC – Tomografia Computadorizada).....	40
Figura 2 – Gráficos de dispersão e coeficientes de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre a quantidade de brônquios analisados e o VEF ₁ , em litros e em porcentagem do previsto.....	48
Figura 3 – Gráficos de dispersão e coeficientes de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre o número de medidas realizadas na 3ª geração brônquica e o VEF ₁ / CVF em valor absoluto e em porcentagem do previsto.....	48
Figura 4 – Gráfico de dispersão e coeficiente de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre o volume pulmonar em cm ³ e a CVF em litros.....	50
Figura 5 – Gráfico de dispersão e coeficientes de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre o volume pulmonar em cm ³ e o VEF ₁ em litros.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos.....	41
Tabela 2. Tempo de doença e medicações usadas pelos indivíduos asmáticos.....	42
Tabela 3. Parâmetros Espirométricos.....	43
Tabela 4. Características tomográficas quantitativas de parênquima pulmonar.....	44
Tabela 5. Características tomográficas quantitativas de vias aéreas.....	45
Tabela 6. Correlações entre variáveis espirométricas e nº de brônquios avaliados e de nº medidas por geração brônquica.....	47
Tabela 7. Correlações entre CVF e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas.....	49
Tabela 8. Correlações entre VEF ₁ e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas.....	51
Tabela 9. Correlações entre VEF ₁ / CVF e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas.....	53
Tabela 10. Correlações entre FEF _(25-75%) e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas.....	54

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Asma	13
1.1 Definição e epidemiologia	13
1.2 Etiologia e Fisiopatologia.....	14
1.3 Alterações estruturais e remodelamento das vias aéreas	17
1.4 Diagnóstico e avaliações complementares na asma.....	19
1.5 Tratamento, controle e classificação da gravidade da asma.....	21
1.6 Asma de Difícil Controle (ADC)	23
2 Tomografia computadorizada.....	25
2. OBJETIVOS.....	28
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Desenho do estudo	31
3. 2 Seleção dos Pacientes	31
3. 2. 1 Aspectos Éticos	31
3.3 Critérios de Inclusão.....	32
3.4 Protocolo de Avaliação.....	33
3.5 Espirometria	34
3.6 Tomografia Computadorizada de Tórax	35
3.7 Análise Tomográfica Quantitativa das Vias Aéreas.....	35
3.8. Análise Estatística	37
4. RESULTADOS.....	39
4.2 Parâmetros espirométricos.....	42
4.3 Parâmetros tomográficos quantitativos	44
4.4 Correlações entre parâmetros espirométricos e tomográficos quantitativos	46
5. DISCUSSÃO	55
5.1 Características gerais e parâmetros espirométricos	56
5.2 Parâmetros tomográficos quantitativos	58
5.3 Correlações entre parâmetros espirométricos e tomográficos quantitativos	63
6. CONCLUSÃO	65
6. REFERÊNCIAS.....	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 Asma

1.1 Definição e epidemiologia

A asma é uma doença inflamatória crônica complexa e heterogênea, na qual uma grande variedade de células e elementos celulares estão envolvidos. O processo inflamatório crônico gera hiper-responsividade das vias aéreas, levando a uma limitação variável ao fluxo expiratório que pode se manifestar com sintomas respiratórios típicos como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse. Como consequência da hiper-responsividade brônquica, ocorre obstrução ao fluxo de ar nas vias aéreas, que pode ter intensidade e tempo de duração variáveis e ser reversível espontaneamente ou com terapia medicamentosa (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2018; AGUSTI et al., 2016).

Dados epidemiológicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que a asma é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais comuns, principalmente em crianças, com aproximadamente 235 milhões de pessoas afetadas no mundo. Em 2015 foram registrados 338 mil óbitos por asma no mundo e, mesmo sendo uma doença tratável, ainda existe uma alta taxa de mortalidade, sendo que a maioria dos casos ocorre em países de baixa e média renda, onde o acesso aos medicamentos é mais escasso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No Brasil, de acordo com os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), além do grande número de crianças asmáticas, cerca de 6,4 milhões de brasileiros acima de 18 anos são acometidos pela doença. Anualmente são registrados no país cerca de 400 mil internações hospitalares, 2,5 mil óbitos e inúmeras consultas ambulatoriais. (“DATASUS”, 2015)

Com o objetivo de avaliar as tendências temporais da mortalidade da asma no Brasil, o Jornal Brasileiro de Pneumologia apresentou nas *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma*, em 2012, que, de acordo com dados registrados no DATASUS, a média de mortalidade no país, entre 1998 e 2007, foi de 1,52 morte por 100 mil habitantes (CARVALHO, 2012). Um estudo publicado em 2017 com o mesmo objetivo mostrou que a taxa de mortalidade média da asma relativa ao período entre 1980 a 2014 caiu de 1,92 para 1,03 mortes por 100 mil habitantes no Brasil, o que representa uma redução de 46,2% da mortalidade em 34 anos. A redução da mortalidade, segundo os autores, foi mais evidente nos

indivíduos entre 5 e 34 anos no ano de 2004, período da introdução de políticas públicas que permitiram maior acesso ao tratamento da doença com corticoides inalatórios (SILVEIRA GRAUDENZ et al., 2017). Conclui-se que, embora o tratamento da doença seja mais acessível à população, sua taxa de mortalidade ainda é alta no Brasil.

1.2 Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da asma não é inteiramente conhecida e bem descrita, porém sabe-se que os fatores de risco para desenvolver a doença são de origem ambiental e do próprio indivíduo; provavelmente uma interação entre eles influencia o desenvolvimento e expressão da doença.

Dentre os fatores do indivíduo, a predisposição genética é um componente complexo que desempenha um papel importante na predisposição a doenças alérgicas e asma, com estimativa de hereditariedade variando entre 35 a 95% dos casos (CAROLE OBER; TSUNG-CHIEH YAO, 2012). Em alguns estudos de associação genômica em asma foram encontradas alterações mais consistentes no locus 17q21, em genes específicos que estão relacionados diretamente com as manifestações da asma na infância através da codificação de determinadas proteínas no retículo endoplasmático, desencadeando um efeito pró-inflamatório (MOFFATT et al., 2007; PINTO; STEIN; KABESCH, 2008; FERREIRA et al., 2012; TORGERSON et al., 2012; WAN et al., 2012; MIMS, 2015). De forma geral, a busca por genes diretamente ligados ao desenvolvimento da asma é voltada para aqueles envolvidos na produção de imunoglobulina E (IgE), na hiper-responsividade das vias aéreas, na produção de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento) e na determinação do grau de resposta imune dos linfócitos Th1 e Th2 (CAROLE OBER; TSUNG-CHIEH YAO, 2012; BROOKS; PEARCE; DOUWES, 2013; MIMS, 2015; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2018).

Quanto ao gênero, o sexo masculino pode ser considerado um fator de risco para a expressão da doença na infância, o que diminui na adolescência até que na idade adulta, em contraste, o sexo feminino é considerado fator de risco. Uma hipótese para esse fenômeno relaciona-se à estatura, visto que na infância as estruturas pulmonares são maiores nas meninas, e na idade adulta maiores nos homens

(MARTINEZ et al., 1995). Assim, as mulheres têm uma maior probabilidade de desenvolver sintomas da asma ao longo da vida, e tal prevalência se acentua nos casos de mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$. (PELLEGRINO et al., 2005; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2018). A obesidade está associada a mecanismos que podem afetar diretamente o desenvolvimento da asma, tais como as influências na função pulmonar e mecânica respiratória, na atividade pró-inflamatória sistêmica, nas alterações hormonais e no desenvolvimento de comorbidades que predispõem ao desenvolvimento da asma, como refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono, diabetes, dislipidemia, hipertensão e depressão (BOULET, 2013). Juntas, a asma e a obesidade representam um grande problema de saúde nos dias atuais, podendo ser denominadas doenças da civilização (MARKO; PAWLICZAK, 2018). Alguns estudos mostraram uma tendência da ocorrência simultânea das doenças e de a simultaneidade estar relacionada ao aumento da gravidade das manifestações da asma, à piora do controle dos sintomas e aumento dos riscos de exacerbação, porém sem mecanismos totalmente conhecidos (MOHANAN et al., 2014; MARKO; PAWLICZAK, 2018).

Entre os fatores ambientais que podem ser responsáveis pelo desencadeamento dos sintomas da asma estão os alérgenos de dentro e de fora do ambiente domiciliar, como ácaros, pelos de animais, baratas, fungos, mofo, poeira e pólen de plantas; os sensibilizadores ocupacionais, como farinha, tintas, animais de laboratório e produtos químicos; as infecções predominantemente virais; a exposição à fumaça de tabaco de forma ativa ou passiva; poluição; mudanças na dieta e estresse. Há ainda a interação dos fatores ambientais com os próprios do indivíduo, o que reforça a complexidade etiológica da doença e sugere que as características mais comuns observadas em asmáticos, como a hiper-responsividade brônquica, a sensibilização alérgica e atopia estejam relacionadas à predisposição genética para a produção acentuada de um tipo específico de IgE voltada aos antígenos ambientais, ou seja, interações gene-ambiente responsáveis pelo desenvolvimento da resposta inflamatória causadora da doença (SILVA; DIAS, 2013).

O processo inflamatório crônico que ocorre nas vias aéreas dos asmáticos envolve uma gama de células e mediadores que contribuem para o desenvolvimento das manifestações clínicas e histológicas da doença. Em estudos prévios com biópsias brônquicas foi possível identificar alterações inflamatórias ao longo de toda extensão das vias aéreas, variando de acordo com o grau da doença. A exposição do

epitélio das vias aéreas, deposição de colágeno sob a membrana basal, ativação de mastócitos e aumento do número de linfócitos e eosinófilos foram os principais achados nos pacientes com asma leve a moderada (KRAFT et al., 1996; HALEY et al., 1998; BUSSE; LEMANSK, 2001).

As células que mais se destacam no processo inflamatório da asma são:

a) Eosinófilos: são granulócitos circulantes em níveis baixos na corrente sanguínea porém presentes em grande número nas vias aéreas de asmáticos. Tais células têm a função de liberar proteínas inflamatórias, citocinas e mediadores lipídicos que causam danos às células epiteliais dos brônquios e estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento do remodelamento das vias aéreas (BUSSE; LEMANSK, 2001; GALLI,STEPHEN J; TSAI, 2013; KUDO; ISHIGATSUBO; AOKI, 2013);

b) Mastócitos: são células presentes na musculatura lisa pulmonar que, ao serem ativadas por alérgenos reconhecidos pelos receptores de IgE e por estímulos osmóticos, liberam mediadores histamínicos broncoconstritores, leucotrienos e prostaglandina D2. Os alérgenos inalados aceleram o processo de obstrução aguda das vias aéreas devido à liberação destes mediadores, que provocam constrição na musculatura lisa em uma fase inicial da resposta inflamatória (BUSSE; LEMANSK, 2001; GALLI,STEPHEN J; TSAI, 2013; KUDO; ISHIGATSUBO; AOKI, 2013);

c) Linfócitos T: são as células de defesa do organismo evidentes no processo inflamatório das vias aéreas. As células Th1 (auxiliares do tipo 1) são responsáveis pela produção de IL-2 e Interferon- γ , essenciais para os mecanismos de defesa celular, enquanto as células Th2 (auxiliares do tipo 2) produzem citocinas específicas (IL-4; IL-5; IL-9; IL-13) que são responsáveis pela resposta ao estímulo alérgico (BUSSE; LEMANSK, 2001; LLOYD; HESSEL, 2010; MIMS, 2015);

d) Células dendríticas: são células com função de apresentar antígenos às células reguladoras. Ficam dispostas na superfície das vias aéreas e ao entrarem em contato com alérgenos realizam o processamento para extração do antígeno, migram para a região linfonodal regional onde interagem com as células T reguladoras com intuito de estimular a resposta protetora do organismo (BUSSE; LEMANSK, 2001; LAMBRECHT; HAMMAD, 2010);

e) Macrófagos: grande número dessas células está presente nas vias aéreas de pacientes asmáticos por serem elas responsáveis pela liberação de mediadores

inflamatórios e citocinas amplificadoras da resposta inflamatória ao serem ativadas por alérgenos (YANG et al., 2012);

f) Neutrófilos: são células com papel fisiopatológico pouco conhecido na asma, porém estão presentes nas vias aéreas principalmente de indivíduos com asma grave, asmáticos com tabagismo ativo e indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (MIMS, 2015).

Além destas, as células estruturais são uma fonte importante de mediadores inflamatórios e contribuem para a persistência da resposta inflamatória crônica nas vias aéreas: células epiteliais, musculatura lisa, fibroblastos e miofibroblastos, inervações colinérgica e sensorial (BARNES, 2011).

Para que ocorra a ativação de todas estas células e liberação de seus mediadores, inicialmente o organismo deve passar por um processo de sensibilização. A maioria dos casos de asma conta com resposta inflamatória mediada por linfócitos Th2 (Mims 2015). Adjacente ao epitélio e à mucosa das vias aéreas estão dispostas as células dendríticas, que captam e apresentam os alérgenos aos receptores das células T e, em seguida, através da influência de regulações epigenéticas e liberação da Interleucina 4 (IL-4), as células T diferenciam-se em Th2 (HOLGATE, 2012; KUDO; ISHIGATSUBO; AOKI, 2013). As citocinas produzidas pelas células Th2 têm função de conduzir a resposta inflamatória característica da asma, incluindo a produção e manutenção das próprias células Th2; a síntese de IgE pelas células B, estimuladas pelas IL-4 e IL-13; a diferenciação e maturação dos mastócitos, estimuladas por IL-3, IL-9 e IL-13; maturação e sobrevivência de eosinófilos, promovidas por IL-3, IL-5 e pelo Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF); e recrutamento de basófilos (HOLGATE, 2012). A resposta desencadeada após a exposição primária do organismo ocorre principalmente através da síntese e secreção de grande quantidade de IgE específica, que por sua vez se liga a receptores de IgE de alta afinidade (FceRI) nos mastócitos e basófilos e então se inicia a ativação celular e da cascata de mediadores inflamatórios (HOLGATE, 2012).

1.3 Alterações estruturais e remodelamento das vias aéreas

Em adultos saudáveis e não fumantes é comum observar um declínio de aproximadamente 15 a 20 ml do VEF₁ ao ano. Nos indivíduos asmáticos este declínio pode ser aumentado mais intenso em grande parte devido à limitação persistente ao

fluxo de ar (KOHANSAL et al., 2009). Uma hipótese para este fenômeno é que, em resposta à ação inflamatória, as vias aéreas dos pacientes asmáticos passem por alterações estruturais que, além de gerar os sintomas obstrutivos clássicos da asma, podem estar diretamente relacionadas à gravidade da doença e também à dificuldade de controle clínico dos sintomas (AL-MUHSEN; JOHNSON; HAMID, 2011; LÖTVALL et al., 2011). Dentre as mais evidentes podemos citar:

- **Alterações epiteliais:** as lesões epiteliais advindas da hiper-responsividade brônquica envolvem a descontinuidade do tecido com perda da função de barreira, destruição das células ciliadas, hiperplasia de células caliciformes com aumento da expressão de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas (LAITINEN; HEINO; LAITINEN, 1985; AL-MUHSEN; JOHNSON; HAMID, 2011)

- **Fibrose subepitelial:** estimulados pela ação inflamatória, os fibroblastos presentes às margens do epitélio basal são ativados e diferenciam-se em miofibroblastos. Estas células liberam mediadores pró-inflamatórios e proteínas da matriz extracelular que, num processo de reparação do tecido danificado, aumentam o depósito de fibrose na região subepitelial, promovendo alterações estruturais nas vias aéreas (AL-MUHSEN; JOHNSON; HAMID, 2011).

- **Hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa:** a musculatura lisa é um dos principais tecidos estruturais das vias aéreas. A hiper-responsividade do músculo liso induzida pela inflamação causa proliferação (hiperplasia) e aumento de tamanho (hipertrofia) dos miócitos, bem como a migração destas células para o epitélio. Este é o principal motivo da ocorrência do aumento da espessura da parede das vias aéreas, que contribui para obstrução ao fluxo de ar (BENAYOUN et al., 2003; AL-MUHSEN; JOHNSON; HAMID, 2011).

- **Angiogênese:** O desequilíbrio entre o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a angiopoietina 1 causa um aumento anormal do número e do tamanho dos vasos que irrigam a árvore traqueobrônquica, principalmente os presentes entre a camada muscular e o parênquima pulmonar circundante. O fator de crescimento, além de promover a angiogênese, causa vasodilatação com aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, contribuindo para o estreitamento das vias aéreas (AL-MUHSEN; JOHNSON; HAMID, 2011).

O remodelamento de vias aéreas na asma não é um fenômeno totalmente conhecido, porém pode contribuir para a falta de controle clínico de uma parcela dos asmáticos. A ocorrência de alterações estruturais fixas tem sido proposta como um

resultado à resposta inflamatória crônica que implica na lesão recorrente da estrutura das vias aéreas e, conseqüentemente, no constante estímulo de reparação tecidual. Uma hipótese, portanto, é de que o remodelamento estaria relacionado à cronicidade do processo inflamatório, associado ao aumento da frequência de sintomas, redução da função pulmonar e o aumento do uso de medicações, tanto inalatórias quanto sistêmicas (BERGERON; AL-RAMLI; HAMID, 2009; FEHRENBACH; WAGNER; WEGMANN, 2017).

Dentre as ferramentas utilizadas para avaliar e quantificar o remodelamento das vias aéreas, a biópsia através de broncoscopia é capaz de fornecer informações sobre a composição histológica da parede brônquica com evidência de remodelamento. Alguns estudos mostraram que as alterações da membrana basal reticular e da musculatura lisa (hipertrofia e hiperplasia), somadas à presença de células inflamatórias e de reparo, bem como o aumento da vascularização indicam a ocorrência de remodelamento (JAMES et al., 2002; BENAYOUN et al., 2003; MACEDO et al., 2009; BERAIR et al., 2017; BOUSQUET J, JEFFERY PK, BUSE WW et al., 2017). Porém, como a biópsia realizada por broncoscopia é um procedimento invasivo, com riscos aos pacientes, é necessária a aplicação de outros métodos menos invasivos que possibilitem a avaliação da composição das vias aéreas, a descoberta de biomarcadores que indiquem a ocorrência de remodelamento brônquico para que se possa conhecer melhor a fisiopatologia do acometimento de vias aéreas de uma proporção dos asmáticos. (BENAYOUN et al., 2003; GRENIER; FETITA; BRILLET, 2016).

1.4 Diagnóstico e avaliações complementares na asma

A abordagem à avaliação e ao acompanhamento da asma implica em considerações multidimensionais, visto que a doença apresenta características clínicas e funcionais que podem ser influenciadas por comorbidades e manifestações inerentes ao indivíduo e também por inúmeros fatores ambientais (MCDONALD et al., 2017). O diagnóstico de asma requer uma avaliação clínica detalhada para o conhecimento da história dos sintomas e manifestações respiratórias, bem como os gatilhos e impacto na vida diária. Também deve ser realizada a avaliação do grau de limitação ao fluxo aéreo e de sua resposta a broncodilatadores através da realização de espirometria.

A espirometria permite a avaliação de volumes e capacidades pulmonares, bem como a limitação ao fluxo aéreo e sua resposta a broncodilatadores, através de manobras de esforço expiratório. Para isso, são analisadas as variáveis Capacidade Vital Forçada (CVF), que representa o volume de ar exalado durante uma expiração forçada a partir de uma inspiração máxima; o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo da manobra de CVF (VEF_1); a razão entre as variáveis VEF_1 / CVF , denominada Índice de Tiffeneau; o Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), bem como outras variáveis derivadas da manobra. A limitação ao fluxo aéreo é apresentada na espirometria através de uma redução desproporcional do fluxo máximo atingido durante a expiração forçada, causado pelo estreitamento das vias aéreas, em relação ao volume máximo que pode ser deslocado, ou seja, uma redução da relação VEF_1 / CVF (PELLEGRINO et al., 2005). Assim, uma queda de 0,75 a 0,8 na relação VEF_1 / CVF em adultos e 0,9 em crianças, ambos associados à presença da concavidade no traçado da curva fluxo-volume, caracteriza um distúrbio obstrutivo (PELLEGRINO et al., 2005; MULHOLLAND; AINSWORTH; PILLARISSETTI, 2018). A realização de um teste de resposta broncodilatadora é importante tanto na avaliação da reatividade das vias aéreas quanto na identificação de benefícios terapêuticos do tratamento com o uso de broncodilatadores. Para isso, após a avaliação espirométrica inicial, são administradas quatro doses intervaladas de 100µg de β_2 -agonista de curta duração e, após um intervalo de aproximadamente 15 minutos as manobras espirométricas são repetidas. É considerada resposta a broncodilatador quando ocorre variação nos valores de VEF_1 ou CVF em relação ao valor basal, de forma significativa, 12% e 200ml em ao menos uma avaliação, tal como previamente descrito e estipulado pela normatização da *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* (ATS / ERS) (MILLER et al., 2005; PELLEGRINO et al., 2005).

O teste cutâneo alérgico, teste de punctura ou *prick test* é comumente utilizado na detecção de doenças alérgicas, tais como rinite alérgica, urticárias, eczema, rinoconjuntivite e também asma alérgica, através do estímulo à hipersensibilidade mediada por IgE. A presença de alergias aumenta a probabilidade de desenvolver asma alérgica e o teste é capaz de detectar a sensibilidade do indivíduo à substâncias inaladas (ácaros, pólen, fungos, epitélios de cães e gatos, penas e baratas) e aos alimentos (amendoim, leite e derivados, camarão, ovos, trigo, etc), auxiliando na identificação de alérgenos específicos que possam desencadear os sintomas (HEINZERLING et al., 2013). Não é um teste diagnóstico específico da asma, porém

auxilia na identificação de fatores alérgicos desencadeantes da resposta inflamatória no sistema respiratório.

Outras ferramentas podem auxiliar na avaliação da asma através de biomarcadores da resposta inflamatória, embora ainda não estejam amplamente incorporadas na prática clínica. A análise do escarro induzido, por exemplo, também não é um método diagnóstico para asma, mas a presença de eosinófilos e neutrófilos na amostra está associada a manifestação inflamatória e a um risco aumentado de exacerbações, principalmente durante a redução ou suspensão do uso de corticoides após avaliação do controle clínico da doença (DEYKIN et al., 2005). A fração de óxido nítrico exalado (FeNO) é um biomarcador que vem sendo amplamente estudado na asma. Níveis elevados de FeNO geralmente refletem a presença de inflamação eosinofílica nas vias aéreas, porém não exclusivamente em pacientes asmáticos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017; MULHOLLAND; AINSWORTH; PILLARISETTI, 2018).

Uma avaliação ampla e individualizada dos indivíduos asmáticos pode permitir a identificação de fatores que influenciam diretamente a expressão da doença. Conhecendo tais fatores é possível realizar um manejo mais adequado do tratamento, visando um melhor controle da doença, qualidade de vida e redução do número de hospitalizações (MCDONALD et al., 2017; MULHOLLAND; AINSWORTH; PILLARISETTI, 2018).

1.5 Tratamento, controle e classificação da gravidade da asma

Devido à inflamação crônica das vias aéreas na asma, elas se tornam alvo de alterações estruturais que tendem a se agravar com o tempo. A melhor intervenção seria a prevenção da doença e suas manifestações, porém esta é uma área obscura visto que sua etiologia ainda não é completamente conhecida. Assim, a estabilização da manifestação dos sintomas, a minimização do risco de exacerbações e a redução da limitação ao fluxo aéreo são os principais objetivos a longo prazo no tratamento da doença. Neste contexto, a intervenção farmacológica é a principal forma de tratamento e, tradicionalmente, os medicamentos utilizados são subdivididos de acordo com seu efeito e atuação, e são: os broncodilatadores, que têm função de relaxamento do músculo liso das vias aéreas, e os anti-inflamatórios, responsáveis pela diminuição do processo inflamatório (FANTA, 2009). Para todos os asmáticos, independente da sua

classificação de gravidade, são indicados os broncodilatadores que aliviam os sintomas da doença apenas quando estes surgem: mais comumente os β_2 -agonistas de ação curta em dispositivos inalatórios, mas também os anticolinérgicos de ação curta inalatórios e β_2 -agonistas de ação curta via oral. Porém esta terapia isolada é indicada apenas nos casos de asma intermitente, com sintomas pouco frequentes (máximo duas vezes na semana) e com espirometria normal (FANTA, 2009; MCCRACKEN et al., 2017). Nos casos de asma persistente, quando os sintomas são mais frequentes e há redução nos valores de parâmetros espirométricos indicando obstrução ao fluxo aéreo, são indicados, além dos medicamentos de alívio, os medicamentos de controle de acordo com a classificação da gravidade da doença realizada durante o diagnóstico (MCCRACKEN et al., 2017). O manejo desses medicamentos de controle leva em conta o uso de corticoides inalados, como medicamento de primeira linha; antileucotrienos, β_2 -agonistas inalado de ação prolongada; corticoides de ação sistêmica; cromonas; anti IgE e anti IL-5 (FANTA, 2009; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2018).

O manejo do tratamento da asma com a associação dos medicamentos de controle varia, é realizado de forma individualizada e caminha paralelamente à gravidade da doença, visando o controle dos sintomas e das exacerbações (TAYLOR et al., 2008b; REDDEL et al., 2009; CHUNG et al., 2014). De acordo com a *Global Initiative for Asthma*, se no intervalo de 3 a 6 semanas após o início da terapia medicamentosa o paciente apresenta uma redução dos sintomas com, no máximo, dois episódios de sintomas diurnos por semana, sem despertares noturnos devido a asma, faz uso de medicações de alívio no máximo duas vezes na semana (exceto pré-atividades físicas) e sem limitações de atividades diárias devido à doença, pode-se considerar um bom controle clínico da doença, independente da classificação de gravidade da mesma (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2018). Com isso, a classificação da gravidade da asma é:

a) asma leve: a doença é bem controlada apenas com medicação de alívio utilizada se necessário ou com uso de medicamento de controle em baixa dosagem, sendo mais comum o corticoide inalado;

b) asma moderada: a doença é bem controlada com baixas doses de corticoide inalado associado a β_2 -agonistas de ação prolongada;

c) asma grave: são necessárias altas doses de corticoide inalado associado ao uso de β_2 -agonistas de ação prolongada para que a doença permaneça controlada ou

o controle não é atingido apesar da terapia otimizada (TAYLOR et al., 2008b; REDDEL et al., 2009; CHUNG et al., 2014).

Esta classificação tem grande valia na prática clínica, porém a heterogeneidade da asma e sua suscetibilidade a alterações ao longo do tempo faz com que ela se altere constantemente, tanto em virtude da resposta positiva ao tratamento resultando em um bom controle clínico quanto devido a alterações fisiopatológicas que contribuem para o desenvolvimento do remodelamento e obstrução fixa das vias aéreas, dificultando o controle dos sintomas (TAYLOR et al., 2008b).

1.6 Asma de Difícil Controle (ADC)

As primeiras definições mais consistentes sobre o controle da asma foram publicadas em 1999 pela *European Respiratory Society*; os autores colocavam que esta condição de estabilidade deveria ser avaliada pela percepção dos sintomas clássicos da doença, além da necessidade do uso de β_2 -agonistas de ação curta. Nas últimas diretrizes da *ERS / ATS* publicadas em 2014, os autores definem de forma mais atualizada o não controle da asma, estabelecendo que o indivíduo nessa situação apresenta ao menos um dos quatro critérios descritos: 1) mau controle dos sintomas; 2) exacerbações frequentes no último ano, definidas pela necessidade de cursos curtos de corticoides sistêmicos; 3) exacerbações graves no último, definidas pela necessidade de hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva ou ventilação mecânica; 4) limitação ao fluxo aéreo, ou seja, valor de $VEF_1 < 80\%$ do previsto associado a redução da razão entre VEF_1 / CVF abaixo do limite inferior da normalidade, aferidos após a suspensão de broncodilatadores de curta e longa duração (CHUNG et al., 2014).

Atualmente a ADC é considerada um dos fenótipos da asma grave, apresentando características determinantes para seu diagnóstico, tais como a necessidade de altas doses de medicamentos de controle ou a presença de sintomas persistentes e exacerbações recorrentes mesmo com terapia otimizada (FAHY, 2000). Dentre as características da ADC podemos incluir a variação da resposta ao tratamento, sendo necessário a otimização das doses de corticoides inalados e a manutenção contínua ou quase contínua de corticoides orais; uso da medicação de alívio diariamente; a alteração da quantidade e intensidade da produção de muco; um ou mais casos de urgência ao ano; ampla variação de picos de fluxo expiratório,

chamada de “asma quebradiça”; e o declínio acentuado dos valores espirométricos associados a obstrução fixa ao fluxo aéreo (FAHY, 2000). A falta de consistência na definição da ADC dificulta a mensuração de sua prevalência, porém é estimado que a dificuldade de controle clínico da asma seja responsável por grande parte dos casos de exacerbações, hospitalização e mortes por asma (FAHY, 2000).

O diagnóstico deste fenótipo da asma é sugerido por meio do acompanhamento ambulatorial ou hospitalar, por um pneumologista especialista, onde são verificadas questões como a adesão e o uso correto das medicações inaladas, identificação de fatores desencadeantes e exclusão de outros diagnósticos que apresentem manifestações similares à ADC, tais como fibrose cística, bronquiectasias, inalação de corpo estranho, disfunções das cordas vocais, traqueobroncomalácia, DPOC entre outras (CHUNG; GODARD, 1999). Porém, a avaliação médica clínica é muito subjetiva, podendo ocorrer variações na interpretação inter-profissional, sendo necessárias ferramentas padronizadas, denominadas “padrão ouro”, para a avaliação da ADC que são capazes de fornecer dados consistentes visando delimitar a doença e prevenir riscos futuros, ou que possam ser comparados em pesquisas clínicas ou centros de saúde (CHUNG; GODARD, 1999; REDDEL et al., 2009).

Neste contexto, as recomendações mais recentes frisam a necessidade de identificar biomarcadores precisos que reflitam a inflamação e a hiper-responsividade das vias aéreas para auxiliar no diagnóstico precoce da doença e na previsão de risco, bem como fornecer informações adjuvantes para o tratamento da asma (TAYLOR et al., 2008b; LIM; NAIR, 2018). A limitação ao fluxo de ar parcial ou totalmente irreversível tem sido estudada como um biomarcador do remodelamento e, conseqüentemente, da inflamação grave da parede dos brônquios, desenvolvida tanto pela ausência ou redução da resposta do organismo à terapia medicamentosa, quanto por outros fatores não conhecidos (COCKCROFT; SWYSTUN, 1996; FAHY, 2000; Cockcroft 1996). Os biomarcadores da asma incluem marcadores sistêmicos (contagem de eosinófilos no sangue, por exemplo), análise do escarro e FeNO; metabólitos urinários; micro RNAs; medidas espirométricas e análise radiológica das vias aéreas (SZEFLER et al., 2012; LIM; NAIR, 2018). No caso da análise de imagem das vias aéreas, a tomografia computadorizada (TC) é tipicamente utilizada na identificação de condições pulmonares associadas à asma, como aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonite por hipersensibilidade, bronquiolite obliterante, áreas de enfisema e impactação mucoide. Além da avaliação qualitativa das imagens

tomográficas, a análise quantitativa das vias aéreas dos indivíduos asmáticos tem sido utilizada em pesquisas clínicas (GRENIER; FETITA; BRILLET, 2016). Seguindo a proposta de biomarcadores, o objetivo da TC quantitativa é analisar as dimensões das vias aéreas em busca de achados que evidenciem o remodelamento brônquico, tais como o espessamento e aumento da área da parede das vias aéreas e o estreitamento da área de condução do ar, denotando uma obstrução ao fluxo aéreo (GUPTA et al., 2014; GRENIER; FETITA; BRILLET, 2016).

2 Tomografia computadorizada

Na prática clínica, a utilização dos exames de imagem para detecção de anormalidades e diagnóstico de doenças requer um conhecimento prévio da anatomia e funcionamento normal dos órgãos e sistemas. A tomografia computadorizada (TC) de tórax (assim como outros exames radiológicos) pode ser estudada tanto de forma qualitativa, através da descrição geral e subjetiva das imagens, dando margem a imprecisões decorrentes de variabilidade inter-observadores, quanto de forma quantitativa, com a identificação de variáveis mensuráveis que usos potenciais na realização do diagnóstico precoce e caracterização da doença, bem como o acompanhamento e avaliação da resposta clínica ao tratamento (MATSUMOTO et al., 2016). Neste contexto, com o avanço tecnológico e o desenvolvimento da tomografia computadorizada de multidetectores (TCMD), a avaliação das dimensões das vias aéreas por meio de abordagens de reconstrução tridimensional, segmentação e estruturação da árvore traqueobrônquica, fez da CT um dos “padrões ouro” na descrição das vias aéreas por imagem, permitindo estudos de análise quantitativa com maior fidedignidade em decorrência da grande especificidade anatômica e do fato de ser método não invasivo (ACHENBACH et al., 2008; WEINHEIMER et al., 2008; HSIA et al., 2010).

Atualmente a pesquisa com a utilização de TCMD na avaliação quantitativa de diversas doenças respiratórias vem ganhando espaço e trazendo resultados cada vez mais consistentes. No estudo publicado em 2009 por Heussel e colaboradores, a análise tomográfica permitiu que fosse possível quantificar as áreas de enfisema em pacientes com DPOC através da medida de densidade pulmonar média (HEUSSEL et al., 2009). Já no estudo realizado por Achenbach e colaboradores, o objetivo era avaliar quantitativamente as vias aéreas de pacientes com DPOC e, como conclusão,

os autores destacaram que a espessura da parede brônquica dos indivíduos com DPOC era maior do que a dos indivíduos saudáveis e não tabagistas (ACHENBACH et al., 2008). Além desses estudos com pacientes com DPOC (HASEGAWA et al., 2006; COXSON, 2008; LEE et al., 2008; PATEL et al., 2008; GRYDELAND et al., 2011; KOSCIUCH et al., 2013; SCHROEDER et al., 2013), o método também foi utilizado para a avaliação quantitativa das vias aéreas em indivíduos com bronquiolite obliterante pós transplante de pulmão (DOELLINGER et al., 2016; GAZOURIAN et al., 2017), com fibrose cística (KOUMELLIS et al., 2005; WIELPÜTZ et al., 2013; DEBOER et al., 2014; SANTOS et al., 2016), com bronquiectasias (DIAZ et al., 2017), com fibrose pulmonar idiopática (COLOMBI et al., 2015; MILLER et al., 2018) e também com asma (NIIMI et al., 2000; LITTLE et al., 2002; GONO et al., 2003; AYSOLA et al., 2008; MONTAUDON et al., 2009; HOSHINO et al., 2010; LEDERLIN et al., 2012a; KOSCIUCH et al., 2013; BRILLET et al., 2013, 2015; HYUNG KIM; KYUNG LEE; YOO, 2013; ASKER; ASKER; OZBAY, 2014; WITT et al., 2014; GUPTA et al., 2014; BERAIR et al., 2017; D. et al., 2018; ZHANG et al., 2019).

A maioria dos autores concluem que a TC quantitativa é adequada para análise das dimensões das vias aéreas na asma. Mais precisamente, alguns autores evidenciaram que as vias aéreas de asmáticos avaliadas por TC tinham maior espessura (AYSOLA et al., 2008; ASKER; ASKER; OZBAY, 2014; WITT et al., 2014), maior área da parede (NIIMI et al., 2000) e, conseqüentemente, menor área luminal quando comparadas às vias aéreas de voluntários hígidos (AYSOLA et al., 2008; MONTAUDON et al., 2009; LEDERLIN et al., 2012a; ASKER; ASKER; OZBAY, 2014; WITT et al., 2014; BRILLET et al., 2015; D. et al., 2018; ZHANG et al., 2019). Em estudos que dividiam os asmáticos pela gravidade, aqueles que com asma grave tinham vias aéreas com áreas maiores do que aqueles com doença leve ou moderada, apontando para possíveis diferenças estruturais em diferentes gravidades de doença (NIIMI et al., 2000; LITTLE et al., 2002; AYSOLA et al., 2008; HOSHINO et al., 2010; KOSCIUCH et al., 2013; WITT et al., 2014; BRILLET et al., 2015; D. et al., 2018; ZHANG et al., 2019).

Já se mostrou também que ao se compararem asmáticos com mesmo nível de gravidade da doença, o grau de controle tem correlação com alterações de vias aéreas detectadas por TC (BRILLET et al., 2013; ZHANG et al., 2019), porém poucos estudos são realizados com pacientes de difícil controle mostrando correlações entre achados

radiológicos e espirométricos (LITTLE et al., 2002; HOSHINO et al., 2010; LEDERLIN et al., 2012a).

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- a) Comparar parâmetros tomográficos de vias aéreas obtidos por análise quantitativa da TC de tórax de três grupos, compostos por: voluntários com asma de difícil controle, voluntários com asma controlada e voluntários sem doença respiratória.
- b) Investigar se há evidências tomográficas de graus diferentes de acometimento de vias aéreas entre dos grupos.
- c) Investigar se existem correlações entre parâmetros tomográficos quantitativos e parâmetros espirométricos em voluntários com asma de difícil controle, voluntários com asma controlada e voluntários sem doença respiratória analisados conjuntamente.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo observacional, transversal, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP) nos anos de 2016 a 2018, analisando parâmetros espirométricos e tomográficos de asmáticos de forma prospectiva e indivíduos sem doença respiratória, prospectiva e retrospectivamente.

3.2 Seleção dos Pacientes

Para compor os grupos de asmáticos foram selecionados pacientes diagnosticados com asma que faziam acompanhamento nos ambulatórios de asma, de pneumologia geral e de alergia do HCFMRP. O diagnóstico foi realizado por médicos pneumologistas e alergistas através de avaliação clínica e funcional, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA): os indivíduos deveriam apresentar sinais e sintomas típicos da doença e espirometria com distúrbio obstrutivo e resposta ao uso de broncodilatador ou dentro da normalidade com teste broncoprovocativo positivo.

Para a constituição do grupo controle colhemos dados retrospectiva e prospectivamente. Quanto à coleta retrospectiva, usamos um banco de dados com a relação de todos pacientes acompanhados no HCFMRP que haviam sido submetidos à avaliação tomográfica e espirométrica nos anos de 2012 e 2013 e selecionamos aqueles que preenchiam os critérios citados adiante mediante avaliação de prontuários. Para a coleta prospectiva, foram incluídos voluntários sem histórico de doença respiratória, selecionados através de convites informais aos funcionários, alunos e também pacientes do HCFMRP que realizavam acompanhamento em outras especialidades.

3.2.1 Aspectos Éticos

A coleta retrospectiva seguiu as especificações do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP de acordo com o processo HCFMRP nº 7774/2014, o qual indica que não é necessária a assinatura de um Termo de Consentimento.

Os participantes incluídos de forma prospectiva receberam informações sobre os objetivos do estudo, procedimentos e possíveis riscos envolvidos, em linguagem clara e acessível e tiveram tempo adequado para decidir sobre sua participação. Todos os que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de qualquer participação, conforme a resolução de nº 466, publicada em dezembro de 2012 pelo Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta os aspectos éticos da pesquisa em seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP em 15/10/2014, de acordo com o processo HCFMRP nº 12592/2014.

3.3 Critérios de Inclusão

a) Os critérios gerais de inclusão (aplicados a todos os grupos) foram:

- Idade entre 18 e 65 anos;
- Ausência de tabagismo atual;
- Tabagismo prévio de, no máximo, 10 anos-maço;
- Ausência de infecções respiratórias ou uso de corticosteroides sistêmicos nas últimas 4 semanas;
- Capacidade de compreender e executar os procedimentos envolvidos no estudo bem como de decidir quanto à participação no mesmo, no caso da coleta prospectiva.

b) Os critérios de inclusão no grupo de indivíduos sem doença respiratória (grupo controle - GC) foram:

- Ausência de sintomas respiratórios ou sinais semiológicos de doença respiratória;
- Espirometria normal.
- Na seleção retrospectiva coletamos dados de indivíduos que preenchiam os critérios acima e que haviam sido submetidos à tomografia de tórax por motivos que não fossem relacionados a doenças respiratórias com intervalo menor ou igual a 4 semanas de avaliação espirométrica.

c) Os critérios de inclusão no grupo de indivíduos com asma bem controlada (ABC) foram:

- Diagnóstico firmado de asma com base nos critérios clínicos e funcionais estabelecidos pelo GINA;
- Sintomas diurnos ou uso de broncodilatador de curta duração diurno no máximo duas vezes por semana;
- Ausência de sintomas noturnos;
- Ausência de exacerbações nos últimos 4 meses;
- Ausência de limitações para atividades de vida diária devido à asma;
- Espirometria normal.

d) Os critérios de inclusão no grupo de indivíduos com asma de difícil controle (ADC) foram:

- Diagnóstico firmado de asma com base nos critérios clínicos e funcionais estabelecidos pelo GINA;
- Ausência de controle adequado da doença, tal como especificado pelo GINA, com preenchimento de ao menos 1 dos 4 seguintes critérios de asma não controlada: sintomas como sibilos, tosse, dispneia e aperto no peito durante o dia mais de duas vezes na semana; despertares noturnos devido a presença de tais sintomas; uso da medicação de alívio mais de duas vezes na semana e limitações nas atividades de vida diária devido à doença;
- Espirometria com distúrbio obstrutivo e valores de VEF1 < 80%, podendo apresentar ou não resposta ao broncodilatador.

3.4 Protocolo de Avaliação

Todos os voluntários foram submetidos, inicialmente, à avaliação clínica ambulatorial realizada pelo médico pneumologista ou alergista, na qual foi colhida a história clínica, realizado exame físico e obtidas informações referentes ao grau de controle da doença, além do registro de medicações em uso e suas doses. Ao preencher os critérios gerais de inclusão, os voluntários foram encaminhados para avaliação espirométrica, seguida de tomografia computadorizada de tórax, com um intervalo máximo de uma semana entre elas. No caso da coleta retrospectiva, os prontuários dos pacientes foram revisados e, se houvesse preenchimento dos critérios de inclusão, as imagens tomográficas e espirometrias eram avaliadas e seus dados coletados.

Após completadas todas as etapas de avaliação, os exames tomográficos de cada paciente foram submetidos à análise tomográfica quantitativa realizada através do software YACTA por um médico radiologista cego quanto ao grupo a que o participante pertencia.

3.5 Espirometria

As espirometrias foram realizadas por um profissional treinado no Laboratório de Função Pulmonar na Divisão de Pneumologia do HCFMRP-USP. O espirômetro utilizado foi o pneumotacógrafo KoKo (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA) calibrado uma vez ao dia no início dos testes de acordo com as condições ambientais de temperatura em graus centígrados ($^{\circ}\text{C}$), pressão atmosférica em milímetros de mercúrio (mmHg) e umidade relativa do ar em porcentagem (%). Para a calibração utilizou-se uma seringa de três litros necessária para execução de três manobras consecutivas que promovem a geração de volumes e fluxos diferentes, com variação entre 2 a 12 L/s.

O procedimento tem como objetivo a obtenção de valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF) e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($\text{FEF}_{25-75\%}$), caracterizando a presença ou não de distúrbios ventilatórios bem como a gravidade deles. Tais valores são extraídos das curvas de volume-tempo e de fluxo-volume, obtidas simultaneamente durante a execução do procedimento. São necessárias ao menos três curvas aceitáveis e duas reproduzíveis para cada ocasião.

As curvas aceitáveis foram aquelas que apresentaram: a) início abrupto, sem hesitação, com um volume retro-extrapolado menor que 5% da CVF ou menor do que 150 mL (o que fosse maior), além de uma diferença no Pico de Fluxo Expiratório (PFE) menor do que 10% ou 0,5 L/s (o que fosse maior) entre as manobras; b) expiração forçada com duração de pelo menos seis segundos ou obtenção de um platô no último segundo na curva volume-tempo; c) ausência de artefatos que interferissem na obtenção das curvas (tosse, fechamento de glote, fim precipitado, esforço variável, vazamento, peça bucal obstruída). Foram também consideradas curvas reproduzíveis quando se obteve em curvas aceitáveis uma variação menor que 150 mL entre os dois maiores valores de VEF_1 e CVF.

Os voluntários asmáticos foram orientados a suspender o uso da medicação de controle da asma nas 12 horas prévias ao exame.

Todos voluntários asmáticos foram submetidos à aplicação do broncodilatador salbutamol (400 mcg inalado) e, após 20 minutos, refizeram a avaliação espirométrica. Foi considerada resposta positiva ao broncodilatador uma variação de VEF₁ ou CVF ≥ 200 mL e $> 12\%$ entre a medida pré- e pós-broncodilatador, conforme as diretrizes da *American Thoracic Society* (MILLER et al., 2005). Os voluntários do grupo controle não foram submetidos a espirometria pós-broncodilatador.

3.6 Tomografia Computadorizada de Tórax

As avaliações tomográficas foram realizadas na divisão de Radiologia do HCFMRP, no mesmo aparelho de tomografia computadorizada de multidetectores (Brilliance CT Big Bore 16 - Philips, Holanda; ou Aquilion Prime – Toshiba, Japão), seguindo o mesmo protocolo. Seguindo os critérios estabelecidos pela ATS / ERS, os exames utilizaram a técnica de alta resolução, sem a administração de meio de contraste iodado endovenoso, com aquisição volumétrica de 1mm de espessura de corte tanto na inspiração como na expiração. Outros parâmetros da aquisição foram: kVp de 120, mAs referência de 110-130, rotação do gantry de 0,3 a 0,7s e exposição ideal a radiação menor que 5mSv. As aquisições volumétricas foram reconstruídas com filtro mole ou padrão e filtro duro, com 1mm de espessura e intervalo de reconstrução de 1mm.

As imagens obtidas foram transferidas para um servidor de armazenamento e distribuição de imagens e em seguida analisadas em estações próprias de trabalho, com programas específicos para avaliação de imagens médicas. Os exames de tórax foram avaliados utilizando janela mediastinal e de pulmão, também com recursos de reconstrução tridimensional, como o MIP ("maximum intensity projection").

3.7 Análise Tomográfica Quantitativa das Vias Aéreas

A análise quantitativa da tomografia computadorizada foi realizada pelo programa científico Yacta, na versão 2.7, alocado em um servidor PC no laboratório de processamento de imagens, ligado à rede de servidores do hospital. Foi desenvolvido por um grupo de pesquisa ligado à Universidade de Heidelberg, na

Alemanha, e é utilizado no HCRP-USP devido a uma parceria de pesquisa entre as instituições.

O programa Yacta funciona de maneira completamente automática, não necessitando da intervenção do usuário em nenhuma etapa do processamento dos dados. A análise das imagens leva entre 4 a 9 minutos a partir do envio do arquivo ao programa. Inicialmente o Yacta realiza uma segmentação anatômica das vias aéreas, dos vasos sanguíneos, do pulmão direito e esquerdo e dos lobos pulmonares, utilizando limiares de atenuação e algoritmos de reconhecimento anatômico. Além dos volumes e densidades médias dos pulmões, o programa fornece os histogramas e valores relativos de densidade do parênquima pulmonar, além de detectar as áreas de enfisema (limiar de - 950 UH) e permitir a avaliação do tipo e distribuição do acometimento. Uma linha central é calculada no interior da via aérea, desde a traqueia até os brônquios mais distais, sendo utilizada como referência para as mensurações no plano transversal verdadeiro do brônquio (perpendicular ao eixo da linha). Uma vez identificado o plano transversal do brônquio, diferentes algoritmos podem ser utilizados para reconhecimento das bordas interna e externa e medidas de calibre e espessura da parede do brônquio. Os que mais se destacam e são incluídos no processamento de dados do Yacta são o de FWHM (“full-width at half-maximum”) e a IBM (“integral-based method”), sendo este o utilizado neste estudo, visto que em estudos prévios mostrou-se mais fidedigno às medidas anatômicas.

Todas essas medidas foram obtidas para um valor “n” de brônquios da árvore traqueobrônquica segmentada, sendo que o programa calcula uma média para toda a árvore e também permite identificar os valores de acordo com cada geração brônquica. O software numera as gerações brônquicas diferentemente da classificação anatômica habitual: considera a traqueia como “primeira geração” e assim por diante. Selecionamos os valores obtidos da análise da 3ª à 6ª gerações por serem os mais fidedignos no caso deste software.

As medidas de parênquima pulmonar obtidas foram:

- Volume pulmonar total, em cm^3 (Volume);
- Volume de enfisema, em cm^3 (VolE);
- Índice de enfisema, em % (iE);
- Densidade pulmonar média, em UH (DPM).

Na análise de vias aéreas obtivemos o registro de:

- Número de brônquios analisados (Brônquios);
- Número de medidas realizadas por geração brônquica, da 3ª à 6ª geração (Medidas);

As medidas de vias aéreas obtidas foram:

- Diâmetro total da via aérea por geração: distância em milímetros entre as bordas externas do brônquio estudado da 3ª à 6ª geração;
- Espessura absoluta da parede brônquica: distância entre uma borda interna e externa em mm, da 3ª à 6ª geração (EP);
- Espessura relativa média da parede brônquica: relação entre espessura da parede e diâmetro total, em % (ERPm);
- Espessura relativa da parede para os brônquios da 3ª à 8ª geração, em % (ERP 3-8);
- Espessura relativa da parede brônquica por geração, da 3ª à 6ª geração, em % (ERP);
- Pi10 (raiz quadrada da medida normalizada da espessura da parede brônquica, para uma via aérea com perímetro interno de 10mm);
- Área da parede brônquica: área entre as bordas interna e externa em mm², da 3ª à 6ª geração (AP);
- Área luminal: área entre as bordas internas em mm², da 3ª à 6ª geração (AL);
- Atenuação máxima média da parede brônquica: pontos de máxima densidade entre a borda interna e externa, em Unidades Hounsfield (AMM).

Estudos prévios (KING; MÜLLER; PARÉ, 1999; NIIMI et al., 2000, 2004) concluíram que a área e a espessura absoluta da parede da via aérea bem como a área luminal são afetados pelo tamanho do corpo humano. Assim, por serem considerados importantes índices das dimensões das vias aéreas, foram corrigidos pela Área de Superfície Corporal (ASC)

3.8. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software estatístico R Core Team (2016). Inicialmente, calculamos médias e desvios-padrão das variáveis contínuas. Para comparar os grupos quanto aos dados demográficos, antropométricos,

espirométricos e tomográficos foi utilizado Teste t de Student para amostras independentes em dois grupos e análise de variância ANOVA *one way* com pós-teste de Tuckey quando a comparação foi feita entre três grupos. Para a análise de variáveis categóricas, foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

Usamos o coeficiente de correlação de Pearson com intervalo de confiança 95% para avaliar correlações entre os parâmetros tomográficos e espirométricos, com geração de gráficos de dispersão. O valor de $p < 0,05$ foi adotado como estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Foram selecionados 109 indivíduos que preenchiam os critérios gerais de inclusão. Destes, 92 (84,4%) foram submetidos a avaliação clínica prospectiva e 17 (15,5%) tiveram seus dados obtidos por avaliação retrospectiva de prontuários, incluídos no grupo controle. Dados de 76 indivíduos foram incluídos na análise estatística. A Figura 1 mostra o fluxo de seleção e exclusões, além da divisão nos grupos.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo

Legenda: TC: Tomografia Computadorizada de torax

Fonte: autoral

A Tabela 1 mostra as características gerais dos participantes. Houve um predomínio do sexo feminino em todos os grupos.

Tabela 1 - Características gerais dos indivíduos

	Grupo ADC (n = 27)	Grupo ABC (n = 28)	Grupo Controle (n = 21)	p
Idade (anos)	50,85 (10,11)	42,04 (10,11)	41,27 (11,57)	0,002 ^{a b}
Sexo (M/F)	6 / 21 (22,2% / 77,8%)	2 / 26 (7,1% / 92,9%)	8 / 14 (36,4% / 63,6%)	0,032
Peso (kg)	80,30 (17,24)	77,11 (15,61)	77,45 (17,09)	0,746
Altura (m)	1,56 (0,08)	1,59 (0,08)	1,64 (0,10)	0,005 ^b
IMC (kg/m²)	32,95 (6,74)	30,58 (5,63)	28,47 (5,87)	0,042 ^b
ASC (m²)	1,86 (0,22)	1,84 (0,21)	1,87 (0,25)	0,856

Variáveis expressas em média e desvio padrão exceto “sexo”. ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle; M: masculino; F: feminino; IMC: Índice de Massa Corporal em quilograma por metro quadrado (kg/m²); ASC: Área de Superfície Corporal em metro quadrado (m²). ^a p < 0,05 na comparação entre ADC e ABC; ^b p < 0,05 na comparação entre ADC e GC.

Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de doença e na idade em que os primeiros sintomas se manifestaram entre os grupos ADC e ABC. Os voluntários do grupo ADC faziam uso de doses maiores de corticoide inalatório e esse grupo apresentava um número maior de participantes usando β_2 -agonistas de longa duração e/ou medicações sistêmicas. Tais resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Tempo de doença e medicações usadas pelos indivíduos asmáticos

	Grupo ADC (n = 27)	Grupo ABC (n = 28)	p
Início dos Sintomas (idade)	18,21 (17,52)	12,54 (15,08)	0,236
Tempo de Doença (anos)	32,96 (15,97)	30,38 (15,47)	0,572
Dose de Corticoide Inalatório n (%)			
400mcg	0	2 (7,1%)	0,0001
800mcg	1 (3,7%)	15 (53,6%)	
1200mcg	0	2 (7,1%)	
1600mcg	22 (81,5%)	9 (32,1%)	
2400mcg	3 (11,1%)	0	
2800mcg	1 (3,7%)	0	
Uso de β_2 de longa duração n (%)	27 (100%)	23 (82%)	0,051
Uso de Medicação Sistêmica n (%)	12 (44,4%)	1 (3,6%)	0,0003

Variáveis contínuas (Início dos Sintomas e Tempo de Doença) expressas como média (desvio-padrão), demais variáveis em número de voluntários e porcentagem. ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle. As doses de corticoide inalatório apresentadas são de budesonida ou, caso outro corticoide tenha sido utilizado, a dose foi convertida para a equivalente de budesonida.

4.2 Parâmetros espirométricos

A Tabela 3 mostra os valores das variáveis espirométricas de todos os participantes que finalizaram o estudo. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas variáveis CVF e VEF₁ em litros e em porcentagem do previsto, bem como no Índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) e no FEF_{25-75%}. Todos pacientes que apresentaram resposta ao uso de broncodilatador durante a execução do exame pertenciam ao grupo ADC.

Tabela 3 - Parâmetros Espirométricos

	Grupo ADC (n = 27)	Grupo ABC (n = 28)	Grupo Controle (n = 21)	p
VEF₁ (L)	1,41 (0,37)	2,57 (0,53)	3,15 (0,93)	0,0001 ^{a b} _c
VEF₁ (%)	55,37 (12,64)	91,21 (9,74)	104,93 (15,7)	0,0001 ^{a b} _c
VEF₁ pós BD (L)	1,60 (0,39)	2,66 (0,58)	-	0,0001
VEF₁ pós BD (%)	62,48 (12,94)	94,11 (9,92)	-	0,0001
VEF₁ resposta ao BD (L)	0,18 (0,15)	0,09 (0,09)	-	0,006
VEF₁ resposta ao BD (%)	13,78 (11,24)	3,29 (2,97)	-	0,0001
CVF (L)	2,39 (0,65)	3,39 (0,67)	3,78 (1,09)	0,0001 ^{a b}
CVF (%)	76,26 (12,4)	101,71 (12,75)	99,88 (12,39)	0,0001 ^{a b}
CVF resposta ao BD (%)	11,30 (12,13)	-0,11 (1,54)	-	0,0001
Resposta ao BD n (%)	13 (48,1%)	0	-	0,0001
VEF₁ / CVF	0,60 (0,09)	0,76 (0,07)	0,83 (0,05)	0,0001 ^{a b} _c
VEF₁ / CVF (%)	73,04 (10,98)	90,57 (7,75)	105,25 (5,98)	0,0001 ^{a b} _c
VEF₁ / CVF pós BD	0,62 (0,10)	0,79 (0,08)	-	0,0001
VEF₁ / CVF pós BD (%)	74,52 (11,17)	93,75 (9,19)	-	0,0001
FEF_(25-75%) (L/s)	0,74 (0,32)	2,26 (0,87)	3,62 (1,38)	0,0001 ^{a b} _c
FEF_(25-75%) (%)	25,89 (10,41)	69,61 (23,90)	105,24 (24,18)	0,0001 ^{a b} _c

Variáveis expressas em média e desvio padrão exceto "Resposta ao BD". ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; BD: Broncodilatador; CVF: Capacidade Vital Forçada; FEF_(25-75%): Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF. Unidades: L: litros; % porcentagem; L/s: litros por segundo. ^a p < 0,05 na comparação entre ADC e ABC; ^b p < 0,05 na comparação entre ADC e C; ^c p < 0,05 na comparação entre ABC e GC.

4.3 Parâmetros tomográficos quantitativos

Foram analisados 76 exames tomográficos no total. A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos na análise quantitativa do parênquima pulmonar.

Tabela 4 - Características tomográficas quantitativas de parênquima pulmonar

	Grupo ADC (n = 27)	Grupo ABC (n = 28)	Grupo GC (n = 21)	p
Volume (cm³)	4520,19 (1092,26)	4294,64 (1008,71)	4792,68 (1198,36)	0,285
Vol E (cm³)	36,30 (94,82)	7,00 (11,67)	6,91 (9,00)	0,104
iE (%)	0,56 (1,65)	0,11 (0,31)	0,05 (0,21)	0,142
DPM (UH)	-798,59 (31,02)	-78,75 (41,83)	-796,50 (35,64)	0,229

Variáveis expressas como média (desvio-padrão). ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle; Volume: Volume pulmonar total; Vol E: Volume de enfisema; iE: índice de enfisema; DPM: Densidade Pulmonar Média; UH: Unidades Hounsfield.

A Tabela 5 mostra os resultados da análise quantitativa para as medidas das vias aéreas. No GC o software foi capaz de avaliar mais brônquios do que nos demais grupos. Encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos no número de medidas realizadas pelo software na 3ª geração brônquica. Encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos também nas variáveis relacionadas à espessura relativa (ERP 3-8; ERPm; Pi10 e ERP por geração brônquica) e espessura absoluta da parede das vias aéreas (EP/ASC) na 3ª e 4ª gerações brônquicas, com os maiores valores presentes no grupo ADC e os menores no GC.

Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas variáveis AP/ASC e AL/ASC das gerações mais proximais e, na variável AMM, além das diferença estatisticamente significativa entre ADC e GC e entre ABC e GC nas gerações proximais, houve também entre os grupos ADC e ABC na 6ª geração brônquica.

Tabela 5 - Características tomográficas quantitativas de vias aéreas

	Grupo ADC (n = 27)	Grupo ABC (n = 28)	Grupo GC (n = 21)	p
Brônquios (nº)	27,22 (17,29)	43,61 (20,11)	57,23 (16,82)	0,0001 ^{a b} _c
Medidas por geração brônquica (nº)				
3 ^a	24,56 (10,38)	15,21 (9,02)	13,36 (5,53)	0,0001 ^{a b}
4 ^a	30,17 (17,89)	32,19 (12,51)	27,82 (11,98)	0,573
5 ^a	22,05 (9,94)	26,50 (14,55)	24,00 (15,39)	0,545
6 ^a	11,69 (8,62)	15,23 (14,34)	19,67 (14,49)	0,191
Diâmetro total por geração brônquica (mm)				
3 ^a	12,21 (1,36)	12,68 (1,16)	12,41 (1,05)	0,358
4 ^a	10,04 (1,32)	9,84 (1,29)	9,74 (1,32)	0,731
5 ^a	8,31 (1,15)	8,39 (1,40)	8,27 (1,05)	0,936
6 ^a	7,53 (1,27)	7,36 (1,33)	7,40 (1,75)	0,933
ERP 3-8 (%)	52,05 (5,34)	47,60 (6,70)	41,4 (4,51)	0,0001 ^{a b} _c
ERPm (%)	49,38 (3,38)	48,25 (4,51)	45,31 (3,71)	0,001 ^{b c}
Pi10	0,51 (0,10)	0,44 (0,10)	0,39 (0,08)	0,0001 ^{a b}
ERP por geração brônquica (%)				
3 ^a	55,68 (5,29)	50,34 (6,71)	44,82 (5,21)	0,0001 ^{a b} _c
4 ^a	57,71 (4,51)	53,74 (5,43)	47,74 (4,29)	0,0001 ^{a b} _c
5 ^a	54,42 (4,97)	52,16 (5,87)	49,65 (6,95)	0,042 ^b
6 ^a	54,37 (8,51)	48,19 (6,75)	45,65 (6,69)	0,002 ^{a b}
EP / ASC por geração brônquica (mm)				
3 ^a	1,13 (0,24)	1,04 (0,18)	0,87 (0,13)	0,0001 ^{b c}
4 ^a	0,98 (0,20)	0,91 (0,21)	0,75 (0,09)	0,0001 ^{b c}
5 ^a	0,76 (0,17)	0,75 (0,19)	0,70 (0,17)	0,451
6 ^a	0,71 (0,22)	0,59 (0,16)	0,59 (0,24)	0,131
AP / ASC por geração brônquica (mm²)				
3 ^a	37,14 (9,70)	35,54 (6,37)	30,18 (5,06)	0,005 ^{b c}
4 ^a	27,17 (7,75)	25,79 (8,22)	21,43 (4,53)	0,022 ^b

5 ^a	17,65 (5,77)	18,23 (6,70)	17,01 (4,67)	0,772
6 ^a	15,03 (6,27)	13,08 (4,95)	14,23 (8,62)	0,644
AL / ASC por geração brônquica (mm²)				
3 ^a	28,81 (10,08)	35,88 (7,12)	36,14 (7,29)	0,002 ^{a b}
4 ^a	17,68 (6,07)	17,82 (5,92)	21,41 (5,23)	0,051
5 ^a	12,31 (3,58)	13,10 (3,91)	14,44 (4,3)	0,212
6 ^a	10,49 (2,52)	11,69 (4,03)	12,19 (4,21)	0,389
AMM por geração brônquica (UH)				
3 ^a	-128,68 (67,15)	-147,81 (75,31)	-232,01 (75,20)	0,0001 ^{b c}
4 ^a	-222,40 (64,15)	-259,25 (90,46)	-323,18 (72,41)	0,0001 ^{b c}
5 ^a	-327,33 (89,18)	-353,76 (101,28)	-386,87 (77,91)	0,110
6 ^a	-376,11 (136,37)	-436,54 (110,56)	-477,35 (119,04)	0,046 ^a

Variáveis expressas como média (desvio-padrão); ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle; ERP 3-8: espessura relativa das vias aéreas da 3^a à 8^a geração; ERPm: espessura relativa média das vias aéreas; EP: espessura absoluta da parede brônquica; ASC: Área de Superfície Corporal; AP: Área da Parede brônquica; AL: Área Luminal; AMM: Atenuação Máxima Média; UH: Unidades Hounsfield. ^a p < 0,05 na comparação entre ADC e ABC; ^b p < 0,05 na comparação entre ADC e GC; ^c p < 0,05 na comparação entre ABC e GC.

4.4 Correlações entre parâmetros espirométricos e tomográficos quantitativos

A Tabela 6 mostra os valores de coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis espirométricas e número de brônquios avaliados e entre as variáveis espirométricas e número de medidas realizadas pelo software por geração brônquica.

Tabela 6 - Correlações entre variáveis espirométricas e nº de brônquios avaliados e de nº medidas por geração brônquica

	Brônquios (nº)	Medidas por geração brônquica			
		3ª	4ª	5ª	6ª
CVF (L)	0,56	-0,07	0,14	0,38	0,46
CVF (%)	0,40	-0,32	-0,03	0,15	0,22
CVF Resposta (%)	-0,35	0,28	0,07	-0,01	-0,15
VEF₁ (L)	0,67	-0,23	0,06	0,36	0,47
VEF₁ (%)	0,61	-0,44	-0,07	0,17	0,30
VEF₁ pós BD (L)	0,53	-0,16	0,03	0,20	0,32
VEF₁ pós BD (%)	0,51	-0,44	-0,08	0,13	0,19
VEF₁ Resposta (%)	-0,26	0,36	-0,03	-0,02	-0,01
VEF₁ / CVF	0,59	-0,51	-0,15	0,05	0,16
VEF₁ / CVF (%)	0,64	-0,49	-0,12	0,11	0,25
VEF₁ / CVF pós BD	-0,58	-0,43	-0,12	0,11	0,14
VEF₁ / CVF pós BD (%)	0,61	-0,43	-0,10	0,17	0,20
FEF_(25-75%) (L/s)	0,65	-0,30	-0,02	0,22	0,38
FEF_(25-75%) (%)	0,63	-0,40	-0,09	0,11	0,31

Correlações expressas em valores de coeficiente de correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%. Variáveis: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; BD: Broncodilatador; FEF_(25-75%): Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; expressas em L: litros; %: porcentagem do previsto; L/s: Litros por segundo.

A Figura 2 mostra os gráficos de dispersão e as correlações entre o número de brônquios analisados e VEF₁ em litros e em porcentagem do previsto, e a Figura 3 mostra os gráficos de dispersão e as correlações entre o número de medidas realizadas na 3ª geração brônquica e VEF₁ / CVF em valor absoluto e em porcentagem do previsto.

Figura 2 – Gráficos de dispersão e coeficientes de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre a quantidade de brônquios analisados e o VEF₁, em litros e em porcentagem do previsto

Legenda: ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle).

Fonte: autoral

Figura 3 – Gráficos de dispersão e coeficientes de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre o número de medidas realizadas na 3ª geração brônquica e o VEF₁ / CVF em valor absoluto e em porcentagem do previsto.

Legenda: ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle).

Fonte: autoral

A Tabela 7 apresenta os valores de coeficiente de correlação de Pearson observados entre CVF (em litros, em porcentagem do previsto e resposta da CVF ao BD em porcentagem) e as medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas. Encontramos também coeficiente de correlação de Pearson de 0,62 (IC: 0,46 a 0,74) entre os valores de CVF em litros e o volume pulmonar total quantificado pelo software. A Figura 4 mostra o gráfico de dispersão e a correlação entre o volume pulmonar e CVF em litros.

Tabela 7 - Correlações entre CVF e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas

	CVF (L)	CVF (%)	CVF Resposta (%)
ERP 3-8 (%)	-0,31	-0,38*	0,36*
ERP total (%)	-0,40*	-0,28	0,20
Pi10	-0,34	-0,44*	0,23
ERP por geração brônquica (%)			
3 ^a	-0,40*	-0,39*	0,33
4 ^a	-0,22	-0,32	0,20
5 ^a	-0,32	-0,28	0,27
6 ^a	-0,14	-0,34	0,09
EP / ASC por geração brônquica (mm)			
3 ^a	-0,41*	-0,15	0,08
4 ^a	-0,14	-0,004	-0,05
5 ^a	-0,28	-0,02	-0,047
6 ^a	-0,10	-0,17	0,08
AL / ASC por geração brônquica (mm²)			
3 ^a	0,30	0,47*	-0,34
4 ^a	0,19	0,19	-0,08
5 ^a	0,13	0,23	-0,19
6 ^a	0,17	0,23	0,14

Variáveis expressas em valores de coeficiente de correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%. CVF: Capacidade Vital Forçada; CVF resposta: diferença entre os valores da CVF pré e pós BD; BD: broncodilatador; EPR 3-8: Espessura Relativa das Vias Aéreas da 3^a à 8^a geração; EPR total: Espessura Relativa total das Vias Aéreas; EP: Espessura Absoluta da Parede Brônquica; ASC: Área de Superfície Corporal; AP: Área da Parede Brônquica; AL: Área Luminal

Figura 4 – Gráfico de dispersão e coeficiente de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre o volume pulmonar em cm³ e a CVF em litros.

Legenda: ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle). Fonte: autoral

A Tabela 8 mostra os valores de coeficiente de correlação de Pearson entre VEF₁ pré-BD em litros e em porcentagem do previsto e VEF₁ pós-BD em porcentagem e as medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas.

Tabela 8 - Correlações entre VEF₁ e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas

	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ pós BD (%)
ERP 3-8 (%)	-0,48	-0,59	-0,45
ERP total (%)	-0,43	-0,38	-0,15
Pi10	-0,45	-0,55	-0,45
ERP por geração brônquica(%)			
3 ^a	-0,52	-0,58	-0,32
4 ^a	-0,41	-0,56	-0,36
5 ^a	-0,42	-0,39	-0,25
6 ^a	-0,25	-0,42	-0,40
EP / ASC por geração brônquica (mm)			
3 ^a	-0,44	-0,34	-0,007
4 ^a	-0,26	-0,26	-0,03
5 ^a	-0,30	-0,12	0,005
6 ^a	-0,11	-0,15	-0,17
AL / ASC por geração brônquica (mm²)			
3 ^a	0,37	0,48	0,47
4 ^a	0,24	0,27	0,22
5 ^a	0,17	0,26	0,17
6 ^a	0,22	0,30	0,40
AMM por geração brônquica (UH)			
3 ^a	-0,28	-0,42	-0,02
4 ^a	-0,22	-0,42	-0,16
5 ^a	-0,35	-0,32	-0,18
6 ^a	-0,15	-0,28	-0,22

Variáveis expressas em valores de coeficiente de correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%. VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; BD: Broncodilatador; ERP 3-8: Espessura Relativa das Vias Aéreas da 3^a à 8^a geração; ERP total: Espessura Relativa total das Vias Aéreas; EP: Espessura Absoluta da Parede Brônquica; ASC: Área de Superfície Corporal; AP: Área da Parede Brônquica; AL: Área Luminal; AMM: Atenuação Máxima Média; UH: Unidades Hounsfield.

A Figura 5 mostra o gráfico de dispersão e a correlação entre o volume pulmonar e a variável espirométrica VEF₁ em litros. Entre essas variáveis nós encontramos um coeficiente de correlação de Pearson de 0,43 (IC: 0,23 a 0,59).

Figura 5 – Gráfico de dispersão e coeficientes de correlação de Pearson (intervalo de confiança) entre o volume pulmonar em cm³ e o VEF₁ em litros.

Legenda: ADC: Asma de Difícil Controle; ABC: Asma Bem Controlada; GC: Grupo Controle. Fonte: autoral

A Tabela 9 mostra os valores do coeficiente de correlação de Pearson observados entre VEF₁ / CVF (pré- e pós-BD absolutos e em porcentagem do previsto) e as medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas. Encontramos também coeficientes de correlação de -0,38 (IC: -0,56 a -0,17) entre os valores de VEF₁/CVF e o volume de enfisema; -0,37 (IC: -0,58 a -0,12) entre VEF₁/CVF pós BD e o volume pulmonar total; -0,38 (IC: -0,59 a -0,13) entre os valores de VEF₁/CVF pós BD e o volume de enfisema; e -0,35 (IC: -0,56 a -0,09) entre os valores de VEF₁/CVF pós BD em porcentagem do previsto e o volume de enfisema.

Tabela 9 - Correlações entre VEF₁ / CVF e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas

	VEF ₁ /CVF	VEF ₁ /CVF (%)	VEF ₁ /CVF pós BD	VEF ₁ /CVF pós BD (%)
ERP 3-8 (%)	-0,60	-0,64	-0,49	-0,53
ERP total (%)	-0,28	-0,34	-0,12	-0,18
Pi10	-0,49	-0,49	-0,46	-0,43
ERP por geração brônquica (%)				
3 ^a	-0,53	-0,58	-0,39	-0,41
4 ^a	-0,59	-0,62	-0,44	-0,47
5 ^a	-0,34	-0,35	-0,37	-0,37
6 ^a	-0,33	-0,36	-0,28	-0,32
EP / ASC por geração brônquica (mm)				
3 ^a	-0,33	-0,39	-0,08	-0,08
4 ^a	-0,37	-0,41	-0,13	-0,12
5 ^a	-0,11	-0,13	-0,07	-0,06
6 ^a	-0,07	-0,07	-0,13	-0,14
AL / ASC por geração brônquica (mm²)				
3 ^a	0,35	0,36	0,37	0,42
4 ^a	0,25	0,28	0,19	0,25
5 ^a	0,19	0,21	0,16	0,18
6 ^a	0,21	0,25	0,09	0,13
AMM por geração brônquica (UH)				
3 ^a	-0,36	-0,42	-0,13	-0,13
4 ^a	-0,42	-0,44	-0,22	-0,24
5 ^a	-0,26	-0,27	-0,19	-0,21
6 ^a	-0,25	-0,24	-0,24	-0,26

Variáveis expressas em valores de coeficiente de correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%. (VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada; BD: Broncodilatador; EPR 3-8: Espessura Relativa das Vias Aéreas da 3^a à 8^a geração; EPR total: Espessura Relativa total das Vias Aéreas; EP: Espessura Absoluta da Parede Brônquica; ASC: Área de Superfície Corporal; AP: Área da Parede Brônquica; AL: Área Luminal; AMM: Atenuação Máxima Média; UH: Unidades Hounsfield).

A Tabela 10 mostra os resultados das correlações observadas entre FEF_(25-75%) (em L/s e em porcentagem do previsto) e as medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas.

Tabela 10 – Correlações entre FEF_(25-75%) e medidas tomográficas quantitativas das vias aéreas

	FEF _(25-75%) (L/s)	FEF _(25-75%) (%)
ERP 3-8 (%)	-0,59	-0,65
ERP total (%)	-0,44	-0,44
Pi10	-0,42	-0,45
ERP por geração brônquica (%)		
3 ^a	-0,55	-0,58
4 ^a	-0,53	-0,62
5 ^a	-0,39	-0,35
6 ^a	-0,27	-0,36
EP / ASC por geração brônquica (mm)		
3 ^a	-0,43	-0,42
4 ^a	-0,36	-0,38
5 ^a	-0,23	-0,14
6 ^a	-0,06	-0,09
AL / ASC por geração brônquica (mm²)		
3 ^a	0,36	0,39
4 ^a	0,30	0,33
5 ^a	0,20	0,24
6 ^a	0,26	0,30
AMM por geração brônquica (UH)		
3 ^a	-0,35	-0,41
4 ^a	-0,33	-0,42
5 ^a	-0,33	-0,28
6 ^a	-0,19	-0,24

Variáveis expressas em valores de coeficiente de correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%. (FEF_(25-75%): Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; CVF: Capacidade Vital Forçada; ERP 3-8: Espessura Relativa das Vias Aéreas da 3^a à 8^a geração; ERP total: Espessura Relativa total das Vias Aéreas; EP: Espessura Absoluta da Parede Brônquica; ASC: Área de Superfície Corporal; AP: Área da Parede Brônquica; AL: Área Luminal; AMM: Atenuação Máxima Média; UH: Unidades Hounsfield).

5. DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que os indivíduos asmáticos apresentam alterações estruturais das vias aéreas que podem ser vistas e quantificadas através do uso da tomografia computadorizada quantitativa de tórax. Estas alterações estão diretamente relacionadas ao grau de controle da doença e podem sugerir a presença de remodelamento das vias aéreas. As correlações entre os achados tomográficos quantitativos e as variáveis espirométricas mostram que o aumento na espessura da parede brônquica, independente dos processos fisiopatológicos envolvidos, visto que estes só podem ser avaliados através da análise histológica das vias aéreas, acompanha o grau de obstrução ao fluxo aéreo, inferindo que o espessamento da parede brônquica seja um biomarcador importante do prognóstico da asma.

5.1 Características gerais e parâmetros espirométricos

Quanto às características gerais dos participantes do estudo, os resultados mostram que houve um predomínio de mulheres em todos os grupos, que os indivíduos do grupo ADC apresentavam idade média mais avançada do que no grupo ADC e no grupo GC, bem como menor estatura e maior IMC do que os indivíduos do GC. A prevalência de mulheres neste estudo está de acordo com a literatura, que relata que na idade adulta a asma acomete mais mulheres do que homens, ao contrário da infância (MARTINEZ et al. 1995). Dados da Pesquisa Nacional em Saúde (PNS) do Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicam que, no Brasil, entre 6,4 milhões de pessoas diagnosticadas com asma, 3,9 milhões são mulheres, aproximadamente 60% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

Poucos são os estudos populacionais que descrevem a evolução dos sintomas em doenças pulmonares com o avançar da idade (JARVIS et al., 2018), porém sabe-se que com o passar dos anos o sistema respiratório passa por transformações importantes decorrentes do envelhecimento (SKLOOT, 2017), tais como a diminuição da complacência da caixa torácica, aumento da complacência pulmonar e redução do recolhimento elástico dos pulmões; alteração da função pulmonar, dos fluxos expiratórios e volumes pulmonares, aumento da sarcopenia e consequente redução da função muscular, principalmente diafragmática, entre outros processos que influenciam a mecânica pulmonar normal (BUDDE; SKLOOT, 2018). Assim, a idade avançada e o próprio envelhecimento podem ser considerados fatores agravantes da

asma, uma vez que as alterações fisiológicas impostas ao sistema respiratório pelo envelhecimento são somadas às características da asma e produzem um fenótipo de doença mais grave (BUDDE; SKLOOT, 2018). Portanto, a idade mais avançada dos indivíduos do grupo ADC pode ser um dos fatores adjuvantes na manifestação dos sintomas, bem como na dificuldade de atingir controle clínico.

O IMC médio dos pacientes asmáticos excedeu 30kg/m², valor de corte para diagnóstico de obesidade, e o grupo ADC tinha IMC médio maior do que o GC. A correlação entre a asma e a obesidade já foi pauta de inúmeros estudos, e hoje é possível afirmar que a simultaneidade entre as duas doenças é mais do que coincidência (FARAH; SALOME, 2012). Estudos mostram que os sintomas da asma em pacientes obesos são mais frequentes e intensos devido ao aumento da atividade pró-inflamatória, com maior necessidade do uso de medicamentos de alívio e maiores chances de não atingir o controle da doença quando comparados com sintomas de asmáticos não obesos (MOSEN et al., 2008; TAYLOR et al., 2008a; FARAH; SALOME, 2012). Há autores que optam por classificar a asma associada à obesidade como um fenótipo específico de asma grave (MOORE et al., 2010).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de asmáticos no que diz respeito ao início dos sintomas e o tempo de manifestação da doença. Por outro lado, já era esperado que os indivíduos do grupo ADC fizessem uso de maiores doses de corticoide inalatório associado ao uso de β_2 agonista de longa duração e medicações sistêmicas quando comparados aos do grupo ABC devido à própria definição de asma de difícil controle. O mesmo princípio é válido para os resultados espirométricos. Ainda assim é importante destacar alguns pontos quanto à avaliação espirométrica. Encontramos diferenças de valores de VEF₁, VEF₁ / CVF e FEF_(25-75%) entre os grupos ABC e GC, mesmo com valores dentro da normalidade em ambos, o que sugere que funcionalmente as vias aéreas dos indivíduos com asma bem controlada ainda apresentem um grau de “acometimento residual” pouco relevante clinicamente

Apenas indivíduos do grupo ADC apresentaram resposta ao broncodilatador (dados os critérios de inclusão no grupo ABC). Ainda assim, a maioria permaneceu com valores de VEF₁ e CVF pós-BD < 80%, sugerindo que a obstrução ao fluxo de ar nesses pacientes não é totalmente reversível (O'BYRNE et al., 2010).

5.2 Parâmetros tomográficos quantitativos

Os avanços tecnológicos em radiologia, principalmente em TC, atualmente nos fornecem ferramentas que permitem estudar detalhadamente a arquitetura do sistema respiratório, com ênfase tanto no parênquima quanto, e principalmente, nas vias aéreas. Ainda mais precisa, a TCMD permite a avaliação das dimensões das vias aéreas através de softwares capazes de realizar a segmentação e estruturação tridimensional da árvore traqueobrônquica. Um dos objetivos de nosso estudo foi a análise quantitativa das vias aéreas de indivíduos asmáticos, subdivididos de acordo com o grau de controle da doença, e indivíduos sem história de doença respiratória e comparações entre os grupos. A ausência de diferenças significativas entre os grupos em parâmetros tomográficos relacionados ao parênquima era esperada, uma vez que a asma é uma doença de vias aéreas, sem o enfisema encontrado em indivíduos com DPOC (CHEN et al., 2017).

Quanto maiores e mais dilatadas estiverem as vias aéreas, permitindo uma diferenciação entre a área luminal e a parede brônquica, com baixa influência de algoritmos de reconstrução e ruídos da imagem, maior será o número de gerações e brônquios detectados e analisados por softwares de medidas quantitativas (LEUTZ-SCHMIDT et al., 2017). Em nosso estudo, o GC teve maior número de brônquios analisados do que os demais grupos e, o grupo ABC teve mais brônquios analisados do que o grupo ADC. Uma hipótese para explicar esse achado é que, quanto pior o controle da doença, mais obstrução brônquica, possivelmente mais alterações estruturais da parede e presença de muco nas vias aéreas, dificultando a diferenciação entre a parede brônquica e a área luminal, o interferindo na continuidade da segmentação automática.

O motivo para o achado de mais medidas na 3ª geração brônquica no grupo ADC do que nos outros dois grupos é obscuro. O software utilizado é programado para realizar determinada quantidade de medidas ao longo de uma via aérea, ou seja, um brônquio mais longo receberia mais medidas do que um brônquio mais curto, o que diverge de nossos dados, visto que os indivíduos do grupo ADC, que apresentaram mais medidas brônquicas, tinham menor média de estatura entre os três grupos analisados e, conseqüentemente, menores dimensões das estruturas pulmonares (PELLEGRINO et al., 2005). Uma hipótese é de que a constituição e as alterações fisiopatológicas das vias aéreas dos pacientes do grupo ADC ocorram de

forma heterogênea ao longo da brônquio, fazendo com que o programa detecte pontos de maior e/ou menor atenuação ou espessura da parede e realize mais medidas. Não foram encontrados na literatura, até o momento, dados que discutam esta relação pois grande parte dos estudos realiza as medidas quantitativas em um brônquio manualmente selecionado, tal como o brônquio segmentar apical do lobo superior direito (RB1), devido a sua geometria quase perpendicular ao plano de varredura (GONO et al., 2003; NAKANO et al., 2005; AYSOLA et al., 2008; GUPTA et al., 2010, 2014; HOSHINO et al., 2010; LEDERLIN et al., 2012a; GRENIER; FETITA; BRILLET, 2016; CHEN et al., 2017; ZHANG et al., 2019). Todavia, os métodos manuais de seleção, além de serem demorados, são mais propensos a erros de paralaxe quando o plano foge da perpendicularidade, e mais expostos à variabilidade intra- e inter-observador, e os métodos automáticos, tais como o Yacta, além de serem mais rápidos, conseguem representar toda a árvore traqueobrônquica (HASEGAWA et al., 2006).

Encontramos diferenças estatisticamente significativas nas medidas de espessura da parede das vias aéreas, tanto em valores absolutos quanto em valores relativos. Quanto à ERPm, as medidas no GC foram menores em relação aos grupos ADC e ABC. Esta diferença na espessura relativa entre saudáveis e asmáticos também foi relatada por outros estudos, (KASAHARA et al., 2002; AYSOLA et al., 2008). No estudo de Aysola e colaboradores em 2008, os autores mostraram que, ao comparar a espessura da parede brônquica com índices e medidas relativas, as vias aéreas dos asmáticos graves eram mais espessas do que as dos indivíduos com asma leve a moderada e não asmáticos, e esta diferença apresentava correlação com achados histológicos vistos por biopsias brônquicas, porém não houve diferença nas medidas de espessura entre os saudáveis e os asmáticos com doença leve a moderada (AYSOLA et al., 2008), e este resultado também é relatado por outros autores (AWADH et al., 1998; GONO et al., 2003). Em nosso estudo, a partir de uma visão geral de toda árvore traqueobrônquica avaliada pela ERPm, os resultados sustentam a ideia de que, mesmo apresentando bom controle clínico da doença, os indivíduos do grupo ABC apresentam traços de alterações estruturais fixas nas vias aéreas vistos através da TC. Este achado pode estar relacionado com o fato de alguns asmáticos exacerbarem no período de adequação à dose reduzida de medicamento, visto que o manejo do tratamento visa a redução da quantidade de medicação quando o paciente passa por um período estável com bom controle da doença (FITZGERALD;

BOULET; FOLLOWS, 2005; TAYLOR et al., 2008b; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2018).

Os três grupos estudados apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre eles nas variáveis ERP 3-8 e na ERP por geração brônquica nas 3ª e 4ª gerações, que representam os brônquios lobares e segmentares. A espessura da parede das vias aéreas analisada por essas variáveis acompanhou o grau de controle da doença, ou seja, os indivíduos do grupo ADC apresentavam vias aéreas mais espessadas do que os do grupo ABC, que por sua vez eram mais espessas que as do GC. Nosso achado acompanha os resultados do estudo de Witt e colaboradores, publicado em 2014, em que os autores realizaram um estudo de progressão e acompanhamento das características das vias aéreas tanto ao longo do tempo, quanto através das gerações brônquicas, e afirmam que a espessura das vias aéreas medida por tomografia quantitativa é maior em indivíduos com asma grave do que em asma leve, de forma significativa na 3ª geração brônquica, e que esta relação é mantida ao longo do tempo (WITT et al., 2014). A literatura mostra que indivíduos com asma grave, e principalmente de difícil controle, apresentam maior grau de espessamento das vias aéreas comparados à indivíduos saudáveis e com asma leve.

As análises através de biopsias brônquicas e são descritas por alguns autores como sendo um resultado das alterações celulares e estruturais decorrentes da inflamação crônica da asma (KASAHARA et al., 2002; BENAYOUN et al., 2003; MACEDO et al., 2009; BERAIR et al., 2017). Porém, devido à heterogeneidade da doença, ainda é controverso determinar o local da árvore traqueobrônquica onde a inflamação está predominantemente instalada. Historicamente a asma foi entendida como sendo uma doença de grandes vias aéreas, porém estudos com autópsias em casos de asma fatal mostraram que as pequenas vias aéreas apresentavam envolvimento inflamatório e impactação mucoide assim como nas vias aéreas mais centrais, confirmando que a asma desempenha um papel inflamatório em toda árvore brônquica (KUYPER et al., 2003; CARR; ALTISHEH; ZITT, 2017).

Ainda neste contexto, o grupo ADC apresentou maiores medidas de ERP na 5ª geração em relação ao grupo controle, e na 6ª geração maior espessura que os indivíduos do grupo ABC e GC. A 5ª e 6ª geração também fazem parte das vias aéreas centrais, correspondendo aos brônquios subsegmentares. Quanto as medidas absolutas da espessura, nosso estudo mostrou que os indivíduos do grupo controle apresentaram menores valores de EP / ASC na 3ª e 4ª geração quando comparados

aos indivíduos asmáticos em geral, acompanhando os valores das medidas de ERP. Assim, como documentado em outros estudos (NIIMI et al., 2000; KASAHARA et al., 2002; LITTLE et al., 2002; GONO et al., 2003), é possível quantificar o aumento da espessura da parede das vias aéreas de pacientes asmáticos através do uso da TC quantitativa de tórax, porém tais estudos selecionaram manualmente o brônquio para realização da medida da via aérea com menor interferência no plano ortogonal. Assim, as diferenças estatisticamente significativas ou a falta delas pode ocorrer devido a um viés de seleção e poderia ser solucionado com a utilização de métodos automatizados de avaliação quantitativa, e índices que representassem uma maior extensão das vias aéreas.

Para que tivéssemos acesso as alterações estruturais que representassem toda a árvore traqueobrônquica de forma padronizada, evitando tais vieses quanto ao tamanho da via aérea dos indivíduos avaliados, utilizamos como base a medida do perímetro do lúmen (P_i), descrita por Nakano e colaboradores em 2005, como sendo uma estimativa do remodelamento das vias aéreas (NAKANO et al., 2005; GRYDELAND et al., 2009). A medida leva em conta o perímetro interno que delimita a área luminal e a área da parede brônquica, demarcada pelo perímetro adventício, que separa a parede da via aérea do parênquima pulmonar. Para cada indivíduo é traçada a raiz quadrada da área da parede contra o P_i de cada via aérea medida. Como resultante, a linha de regressão gerada é usada para calcular a raiz quadrada da área da parede para uma via aérea idealizada com perímetro interno de 10mm (P_{i10}). O valor de P_{i10} no grupo ADC foi maior do que nos demais e este achado sugere que o espessamento das vias aéreas dos indivíduos do grupo ADC possa ser considerado um indicativo de remodelamento brônquico desenvolvido pela incessante atividade de reparo tecidual em resposta à inflamação crônica persistente, tornando-se um fator importante na dificuldade de atingir o controle da doença e um desafio na prática clínica (BERGERON; AL-RAMLI; HAMID, 2009; GUPTA et al., 2014; FEHRENBACH; WAGNER; WEGMANN, 2017).

Quanto às medidas de AP / ASC, foi possível observar que o grupo controle apresentou menores valores de área da parede na 3ª geração em relação aos grupos de ADC e ABC e na 4ª geração a diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos GC e ADC. Em conjunto com as alterações de área e espessura da parede, observamos também em nossos dados que houve uma redução da AL de forma estatisticamente significativa entre o grupo ADC e os indivíduos controlados, tanto do

grupo ABC quanto GC. Brillet e colaboradores, em 2015, publicaram um estudo também com objetivo de analisar as alterações morfológicas das vias aéreas, tais como o espessamento da parede brônquica e estreitamento da via aérea em asmáticos graves através de TCQ. Como resultado, os autores mostraram diferença estatisticamente significativa quanto às alterações morfológicas das vias aéreas de acordo com a gravidade da doença: indivíduos asmáticos graves apresentaram maior área da parede quando comparados aos grupos controle e asma não grave em brônquios segmentares e subsegmentares, associados à uma importante redução da área luminal (BRILLET et al., 2015).

Em 2012, Lederlin e colaboradores publicaram um estudo em que o objetivo foi utilizar as medidas de atenuação da parede das vias aéreas, além das outras medidas usuais adquiridas com TCQ para comparar e diferenciar indivíduos asmáticos e saudáveis. Ao final do estudo foi possível observar que os valores de atenuação da parede foram significativamente maiores nos indivíduos asmáticos do que no grupo controle, e os autores destacaram que, devido ao conceito aritmético, a variável de atenuação pode ser menos dependente da resolução espacial do que dos parâmetros geométricos convencionais, e portanto não se correlacionou com as medidas de área e espessura da parede brônquica (LEDERLIN et al., 2012a). Os autores destacam que, até então, o uso de medidas de atenuação não haviam sido descritos para indivíduos asmáticos, apenas em análise laboratorial em animais (LEDERLIN et al., 2010) e em indivíduos com DPOC (WASHKO et al., 2009; YAMASHIRO et al., 2010; LEDERLIN et al., 2012b). Assim como neste estudo de Lederlin e colaboradores, nossos resultados mostraram que houve diferenças estatisticamente significativas nas medidas de AMM nas 3ª e 4ª gerações brônquicas, sendo que o grupo GC apresentou menor atenuação quando comparados aos grupos ADC e ABC, nos levando a sugerir que nas vias aéreas dos pacientes asmáticos, tanto controlados quanto com asma de difícil controle, existem alterações que, independente da morfologia, intensificam a expressão radiológica das vias aéreas, podendo ser de caráter muscular, como a hiper-responsividade brônquica ou devido às manifestações da inflamação crônica.

5.3 Correlações entre parâmetros espirométricos e tomográficos quantitativos

Ao correlacionarmos os dados espirométricos de todos os voluntários analisados em conjunto às medidas quantitativas das vias aéreas, encontramos inicialmente uma correlação positiva entre o número de brônquios analisados pelo software e os valores espirométricos. Os maiores índices de correlação foram relacionados às medidas de VEF_1 , e este dado pode sugerir que a capacidade de detectar vias aéreas é maior nos indivíduos com menos obstrução ao fluxo aéreo. Ainda neste contexto, houveram correlações negativas entre a função pulmonar e o número de medidas realizadas na 3ª geração brônquica, confirmando a hipótese de que os indivíduos com ADC foram submetidos à uma maior quantidade de medidas quantitativas quando comparados aos outros grupos. Assim, podemos inferir que o grau de acometimento das vias aéreas influencia na segmentação da árvore brônquica. A CVF apresentou uma importante correlação positiva com volume pulmonar medido através da análise quantitativa de parênquima pulmonar. Isto pode ocorrer pois ambas as medidas estão relacionadas ao volume de ar que o sistema respiratório comporta e mobiliza. Além destes, a CVF se correlacionou negativamente com medidas que refletem toda a via aérea, como a ERPm, ERP3-8 e Pi10.

Entre os estudos publicados com TC quantitativa em asma, poucos correlacionaram as medidas das dimensões das vias aéreas com dados espirométricos, e menos ainda quanto à gravidade da doença. Em 2010 foi publicado um estudo em que os autores ressaltaram que o espessamento das vias aéreas foi associado com o comprometimento da função pulmonar e, de forma estatisticamente significativa, os indivíduos com asma grave e obstrução persistente ao fluxo aéreo apresentaram piores resultados. Este achado também se correlacionou com a carga de inflamação das vias aéreas avaliada através da contagem de neutrófilos no escarro ao longo do tempo, sugerindo que a persistência da inflamação pode ser um fato predisponente à alterações fixas nas vias aéreas e remodelamento (GUPTA et al., 2010). No nosso estudo, esta correlação pode ser observada entre as medidas de espessura da parede brônquica e os valores de VEF_1 , por exemplo o Pi10, que é uma medida que representa toda a árvore traqueobrônquica e apresentou uma correlação negativa importante com valores de VEF_1 .

No estudo de Hoshino e colaboradores em 2010, foi utilizado um método automatizado para adquirir medidas quantitativas das vias aéreas e os dados, e ao

final, os autores compararam os valores da dimensão das vias aéreas com dados espirométricos. Evidenciaram que a AP/ASC e a AL/ASC medidas nas 4ª e 5ª gerações brônquicas apresentaram correlações com a função pulmonar, e que os coeficientes de correlação aumentaram a medida que o calibre das vias aéreas reduzia desde a 3ª à 5ª geração (HOSHINO et al., 2010). Nossos dados mostraram baixa correlação com a AP/ASC e AL/ASC, porém na 3ª geração, a área luminal apresentou uma correlação positiva importante com o VEF₁, sugerindo que as alterações estruturais, como a redução da área luminal em vias aéreas mais centrais influenciam diretamente no grau de obstrução analisado pela espirometria. As evidências de ambos os estudos confirmam que a heterogeneidade da doença que acomete tanto as vias aéreas centrais quanto periféricas.

Na espirometria, o paciente asmático tende a apresentar uma redução mais acentuada no FEF_(25-75%) (Pellegrino 2005), e alguns estudos relatam que esta queda durante a expiração forçada sugere a presença de obstrução de pequenas vias aéreas ou refletem a variação do fluxo de ar mesmo em vias aéreas de tamanho moderado, visto que o fluxo é alterado pela obstrução em qualquer nível da árvore brônquica (LIPWORTH; MANOHARAN; ANDERSON, 2014). Em nossos dados observamos correlações negativas importantes entre a espessura das vias aéreas, a AL/ASC e a AMM em relação às variáveis de fluxo, e este dado sugere que os indivíduos asmáticos incluídos em nosso estudo apresentaram um grau de obstrução relevante não só de vias aéreas centrais, mas também de pequenas vias aéreas.

Assim, estes resultados mostram que o grau de espessamento das vias aéreas está diretamente relacionado com a piora da obstrução ao fluxo de ar de acordo com o grau de controle da doença, reforçando a ideia de que as alterações permanentes são um mau prognóstico para um bom controle clínico destes pacientes.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos achados mostram que mesmo os asmáticos com doença controlada apresentaram evidências radiológicas de comprometimento da parede das vias aéreas e tais evidências foram maiores em asma de difícil controle. Estas características tomográficas podem ser devido a inflamação ou remodelação. Nossos dados mostraram correlações entre os parâmetros espirométricos e as medidas de tomografia quantitativa, e estes achados sugerem que o espessamento irreversível da parede das vias aéreas induz obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com asma.

Assim, Nossos achados reforçam a utilidade potencial dos parâmetros radiológicos de tomografia quantitativa de tórax como biomarcadores do controle da asma e da resposta ao tratamento, tanto em pesquisa, quanto na prática clínica.

6. REFERÊNCIAS

Lista de Referências

- ACHENBACH, T. et al. MDCT assessment of airway wall thickness in COPD patients using a new method: Correlations with pulmonary function tests. **European Radiology**, v. 18, n. 12, p. 2731–2738, 2008.
- AGUSTI, A. et al. Treatable traits: Toward precision medicine of chronic airway diseases. **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 2, p. 410–419, 2016.
- AL-MUHCEN, S.; JOHNSON, J. R.; HAMID, Q. Remodeling in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 3, p. 451–462, 2011.
- ASKER, S.; ASKER, M.; OZBAY, B. Evaluation of Airway Wall Thickness Via High-Resolution Computed Tomography in Mild Intermittent Asthma. **Respiratory Care**, v. 59, n. 4, p. 550–556, 2014.
- AWADH, N. et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: Assessment with high resolution computed tomographic scanning. **Thorax**, v. 53, n. 4, p. 248–253, 1998.
- AYSOLA, R. S. et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. **Chest**, v. 134, n. 6, p. 1183–1191, 2008.
- BARNES, P. J. Pathophysiology of allergic inflammation. **Immunological Reviews**, v. 242, n. 1, p. 31–50, 2011.
- BENAYOUN, L. et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 10, p. 1360–1368, 2003.
- BERAIR, R. et al. Associations in asthma between quantitative computed tomography and bronchial biopsy-derived airway remodelling. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 5, 2017.
- BERGERON, C.; AL-RAMLI, W.; HAMID, Q. Remodeling in asthma. **American Thoracic Society**, v. 128, n. 3, p. 451–462, 2009.
- BOULET, L. P. Asthma and obesity. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 1, p. 8–21, 2013.
- BOUSQUET J, JEFFERY PK, BUSE WW, J. M. and V. A. et al. State of the Art State of the Art : **8th Nordic Grouting Conference**, v. 36, p. 20–23, 2017.
- BRILLET, P. Y. et al. Relationship between the airway wall area and asthma control score in moderate persistent asthma. **European Radiology**, v. 23, n. 6, p. 1594–1602, 2013.
- BRILLET, P. Y. et al. Computed Tomography Assessment of Airways Throughout Bronchial Tree Demonstrates Airway Narrowing in Severe Asthma. **Academic Radiology**, v. 22, n. 6, p. 734–742, 2015.

BROOKS, C.; PEARCE, N.; DOUWES, J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: An update. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 13, n. 1, p. 70–77, 2013.

BUDDE, J.; SKLOOT, G. S. Is aging a “comorbidity” of asthma? **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. June, p. 52–56, 2018.

BUSSE, W. W.; LEMANSK, R. F. J. R. . Epidemiologic and clinical observations have linked IgE antibodies to the severity of asthma 13 and the initial and sustained responses of the airway to allergens. 14 To initiate the synthesis of IgE, inhaled allergens must. **English Journal**, v. 344, n. 5, p. 350–362, 2001.

CAROLE OBER; TSUNG-CHIEH YAO. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. **Immunological Reviews**, v. 242, n. 1, p. 10–30, 2012.

CARR, T. F.; ALTISHEH, R.; ZITT, M. Small airways disease and severe asthma. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2017.

CARVALHO, C. R. R. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. **J Bras Pneumol**, v. 38, 2012.

CHEN, H. et al. Quantitative Low-Dose Computed Tomography of the Lung Parenchyma and Airways for the Differentiation between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Patients. **Respiration**, v. 94, n. 4, p. 366–374, 2017.

CHUNG, K. F. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. **European Respiratory Journal**, v. 43, n. 2, p. 343–373, 2014.

CHUNG, K. F.; GODARD, P. Difficult therapy-resistant asthma. **European Respiratory Review**, v. 10, n. 69, p. 1, 1999.

COCKCROFT, D. W.; SWYSTUN, V. A. Asthma control versus asthma severity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 98, n. 6 I, p. 1016–1018, 1996.

COLOMBI, D. et al. Research Article: Visual vs fully automatic histogram-based assessment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Progression Using Sequential Multidetector Computed Tomography (MDCT). **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–17, 2015.

COXSON, H. O. Quantitative Computed Tomography Assessment of Airway Wall Dimensions: Current Status and Potential Applications for Phenotyping Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 9, p. 940–945, 2008.

D., J. et al. Airway Remodeling in Asthma: Evaluation in 5 Consecutive Bronchial Generations by Using High-Resolution Computed Tomography. **Respiratory care**, v. 63, n. 11, p. 1399–1406, 2018.

DATASUS. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 20 ago. 2012.

DEBOER, E. M. et al. Automated ct scan scores of bronchiectasis and air trapping in cystic fibrosis. **Chest**, v. 145, n. 3, p. 593–603, 2014.

DEYKIN, A. et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. **J allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 4, 2005.
DIAZ, A. A. et al. Quantitative CT Measures of Bronchiectasis in Smokers. **Chest**, v. 151, n. 6, p. 1255–1262, 2017.

DOELLINGER, F. et al. Differences of airway dimensions between patients with and without bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation - Computer-assisted quantification of computed tomography. **European Journal of Radiology**, v. 85, n. 8, p. 1414–1420, 2016.

FAHY, J. American Thoracic Society Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. **Ajrcm**, v. 162, n. 10, p. 2341–51, 2000.

FANTA, C. H. Asthma. **N Engl J Med**, v. 360, n. 10, p. 1002–1014, 2009.

FARAH, C. S.; SALOME, C. M. Asthma and obesity: A known association but unknown mechanism. **Respirology**, v. 17, n. 3, p. 412–421, 2012.

FEHRENBACH, H.; WAGNER, C.; WEGMANN, M. Airway remodeling in asthma: what really matters. **Cell and Tissue Research**, v. 367, n. 3, p. 551–569, 2017.

FERREIRA, M. A. R. et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. **Lancet**, v. 378, n. 9795, p. 1006–1014, 2012.

FITZGERALD, J. M.; BOULET, L. P.; FOLLOWS, R. M. A. The CONCEPT trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/ budesonide in adults with persistent a. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 4, p. 393–406, 2005.

GALLI,STEPHEN J; TSAI, M. IgE and mast cells in allergic disease. **Nat Med**, v. 18, n. 5, p. 693–704, 2013.

GAZOURIAN, L. et al. Quantitative Computed Tomography Assessment of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Lung Transplantation. v. 31, n. 5, 2017.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION**. (Update 2016) - Disponível em: <<http://www.ginaasthma.org/2018>>. Acesso em: 05 dezembro 2018.

GONO, H. et al. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 6, p. 965–971, 2003.

GRENIER, P. A.; FETITA, C. I.; BRILLET, P. Y. Quantitative computed tomography imaging of airway remodeling in severe asthma. **Quant Imaging Med Surg**, v. 6, n. 1, p. 76–83, 2016.

GRYDELAND, T. B. et al. Quantitative computed tomography: Emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 4, p. 858–865, 2009.

GRYDELAND, T. B. et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to DLCO. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 3, p. 343–351, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.018>>.

GUPTA, S. et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. **Thorax**, v. 65, n. 9, p. 775–781, 2010.

GUPTA, S. et al. Quantitative computed tomography-derived clusters: Redefining airway remodeling in asthmatic patients. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 3, p. 729–738.e18, 2014.

HALEY, K. J. et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 2, p. 565–572, 1998.

HASEGAWA, M. et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 12, p. 1309–1315, 2006.

HEINZERLING, L. et al. The skin prick test {textendash} European standards. **Clinical and Translational Allergy**, v. 3, n. 1, p. 3, 2013.

HEUSSEL, C. P. et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: Comparison with pulmonary function testing and normal values. **European Radiology**, v. 19, n. 10, p. 2391–2402, 2009.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptative immune responses in asthma. **nature medicine**, v. 25, n. 9–10, p. 1013–1016, 2012.

HOSHINO, M. et al. Correlation between airflow limitation and airway dimensions assessed by multidetector CT in asthma. **Respiratory Medicine**, v. 104, n. 6, p. 794–800, 2010.

HSIA, C. C. W. et al. An official research policy statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards for quantitative assessment of lung structure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 4, p. 394–418, 2010.

HYUNG KIM, Y.; KYUNG LEE, Y.; YOO, J.-H. Changes in CT scan-estimated airway dimensions during an acute exacerbation of asthma. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 52, n. 6, p. 679–683, 2013.

JAMES, A. L. et al. The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 12 I, p. 1590–1595, 2002.

JARVIS, D. et al. Prevalence of asthma-like symptoms with ageing. **Thorax**, v. 73, n. 1, p. 37–48, 2018.

KASAHARA, K. et al. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. **Thorax**, v. 57, n. 3, p. 242–246, 2002.

KING, G. G.; MÜLLER, N. L.; PARÉ, P. D. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high- resolution computed tomography. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 159, n. 3, p. 992–1004, 1999.

KOHANSAL, R. et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 1, p. 3–10, 2009.

KOSCIUCH, J. et al. Airway Dimensions in Asthma and COPD in High Resolution Computed Tomography: Can We See the Difference? **Respiratory Care**, v. 58, n. 8, p. 1335–1342, 2013.

KOUMELLIS, P. et al. Quantitative analysis of regional airways obstruction using dynamic hyperpolarized ³He MRI - Preliminary results in children with cystic fibrosis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 22, n. 3, p. 420–426, 2005.

KRAFT, M. et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 154, n. 5, p. 1505–1510, 1996.

KUDO, M.; ISHIGATSUBO, Y.; AOKI, I. Pathology of asthma. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, n. September, p. 1–16, 2013.

KUYPER, L. M. et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. **American Journal of Medicine**, v. 115, n. 1, p. 6–11, 2003.

LAITINEN, L.; HEINO, M.; LAITINEN, A. Damage of the Airway Epithelium and Bronchial Reactivity in Patients with Asthma 1–3. **American Review of ...**, v. 131, n. 4, p. 599–606, 1985.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. **The Lancet**, v. 376, n. 9743, p. 835–843, 2010.

LEDERLIN, M. et al. Airway remodeling in a mouse asthma model assessed by in-vivo respiratory-gated micro-computed tomography. **European Radiology**, v. 20, n. 1, p. 128–137, 2010.

LEDERLIN, M. et al. CT attenuation of the bronchial wall in patients with asthma: Comparison with geometric parameters and correlation with function and histologic characteristics. **American Journal of Roentgenology**, v. 199, n. 6, p. 1226–1233, 2012a.

LEDERLIN, M. et al. Mean bronchial wall attenuation value in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison with standard bronchial parameters and correlation with function. **American Journal of Roentgenology**, v. 198, n. 4, p. 800–808, 2012b.

LEE, Y. K. et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. **Lung**, v. 186, n. 3, p. 157–165, 2008.

LEUTZ-SCHMIDT, P. et al. Influence of exposure parameters and iterative reconstruction on automatic airway segmentation and analysis on MDCT — An ex vivo phantom study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–14, 2017.

LIM, H. F.; NAIR, P. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 39, n. 1, p. 56–63, 2018.

LIPWORTH, B.; MANOHARAN, A.; ANDERSON, W. Unlocking the quiet zone: The small airway asthma phenotype. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 6, p. 497–506, 2014.

LITTLE, S. A. et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: Reproducibility and relationship with lung function and severity. **Thorax**, v. 57, n. 3, p. 247–253, 2002.

LLOYD, C. M.; HESSEL, E. M. Functions of T cells in asthma : more than just TH 2 cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 12, p. 1–26, 2010.

LÖTVALL, J. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 2, p. 355–360, 2011.

MACEDO, P. et al. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with non-severe asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 11, p. 1668–1676, 2009.

MARKO, M.; PAWLICZAK, R. Obesity and asthma : risk , control and treatment. n. 6, p. 563–571, 2018.

MARTINEZ, F. D. Asthma and wheezing in the first six years of life. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 3, 1995.

MATSUMOTO, M. M. S. et al. Quantitative normal thoracic anatomy at CT. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 51, p. 1–10, 2016.

MCCRACKEN, J. L. et al. Diagnosis and management of asthma in adults a review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 3, p. 279–290, 2017.

MCDONALD, V. M. et al. Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions—A roundtable report. **Respirology**, v. 22, n. 1, p. 53–60, 2017.

MILLER, E. R. et al. Increased Airway Wall Thickness in Interstitial Lung Abnormalities and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Pulmonary Critical Care Medicine**, p. 1–37, 2018.

MILLER, M. R. et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319–338, 2005.

MIMS, J. W. Asthma: Definitions and pathophysiology. **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 5, n. May, p. S2–S6, 2015.

Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>>.

MOFFATT, M. F. et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. **Nature**, v. 448, n. 7152, p. 470–473, 2007.

MOHANAN, S. et al. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. **Experimental Biology and Medicine**, v. 239, n. 11, p. 1531–1540, 2014.

MONTAUDON, M. et al. Bronchial Measurements in Patients with Asthma: Comparison of Quantitative Thin-Section CT Findings with Those in Healthy Subjects and Correlation with Pathologic Findings. **Radiology**, v. 253, n. 3, p. 844–853, 2009.

MOORE, W. C. et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 4, p. 315–323, 15 fev. 2010.

MOSEN, D. M. et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 3, 2008.

MULHOLLAND, A.; AINSWORTH, A.; PILLARISETTI, N. Tools in Asthma Evaluation and Management: When and How to Use Them? **Indian Journal of Pediatrics**, v. 85, n. 8, p. 651–657, 2018.

NAKANO, Y. et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 2, p. 142–146, 2005.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management chronic asthma management NICE guideline. n. November 2017, 2017.

NIIMI, A. et al. Airway Wall Thickness in Asthma Assessed by Computed Tomography. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, p. 1518–1523, 2000.

NIIMI, A. et al. Clinical Assessment of Airway Remodeling in Asthma: Utility of Computed Tomography. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 27, n. 1, p. 045–058, 2004.

O'BYRNE, P. M. et al. Measuring asthma control: A comparison of three classification systems. **European Respiratory Journal**, v. 36, n. 2, p. 269–276, 2010.

PATEL, B. D. et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, n. 5, p. 500–505, 2008.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 5, p. 948–968, 2005.

PINTO, L. A.; STEIN, R. T.; KABESCH, M. Impact of genetics in childhood asthma. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 68–75, 2008.

REDDEL, H. K. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. **Archives of Hellenic Medicine**, v. 180, n. 2, p. 59–99, 2009.

SANTOS, M. K. et al. Quantitative computed tomography analysis of the airways in patients with cystic fibrosis using automated software: correlation with spirometry in the evaluation of severity. **Radiologia Brasileira**, v. 49, n. 6, p. 351–357, 2016.

SCHROEDER, J. D. et al. Relationships Between Airflow Obstruction and Quantitative CT Measurements of Emphysema, Air Trapping, and Airways in Subjects With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Roentgenology**, v. 201, n. 3, p. 460–470, 2013.

SILVA, E. C. F.; DIAS, G. A. C. Patogenia da asma The pathogenesis of asthma. v. 12, 2013.

SILVEIRA GRAUDENZ, G. et al. Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 43, n. 1, p. 24–31, 2017.

SKLOOT, G. S. **The Effects of Aging on Lung Structure and Function** Clinics in Geriatric Medicine, 2017.

SZEFLER, S. J. et al. Asthma outcomes: Biomarkers. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 3 SUPPL., p. 1–33, 2012.

TAYLOR, B. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. **Thorax**, v. 63, n. 1, p. 14–20, 2008a.

TAYLOR, D. R. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 3, p. 545–554, 2008b.

TORGERSON, D. G. et al. Meta-analysis of Genome-wide Association Studies of Asthma In Ethnically Diverse North American Populations. **Nat Gen**, v. 43, n. 9, p. 887–892, 2012.

WAN, Y. I. et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. **Thorax**, v. 67, n. 9, p. 762–768, 2012.

WASHKO, G. R. et al. Airway wall attenuation: a biomarker of airway disease in subjects with COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 1, p. 185–191, 2009.

WEINHEIMER, O. et al. About objective 3-D analysis of airway geometry in computerized tomography. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 27, n. 1, p. 64–74, 2008.

WHO, W. H. O. **Chronic respiratory diseases: Asthma**. Disponível em: <<https://www.who.int/respiratory/asthma/en/>>. Acesso em: 20 out. 2018.

WIELPÜTZ, M. O. et al. Automatic Airway Analysis on Multidetector Computed Tomography in Cystic Fibrosis. **Journal of Thoracic Imaging**, v. 28, n. 2, p. 104–113, 2013.

WITT, C. A. et al. Longitudinal changes in airway remodeling and air trapping in severe asthma. **Academic Radiology**, v. 21, n. 8, p. 986–993, 2014.

YAMASHIRO, T. et al. Quantitative assessment of bronchial wall attenuation with thin-section CT: An indicator of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Roentgenology**, v. 195, n. 2, p. 363–369, 2010.

YANG, M. et al. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 91, n. 4, p. 557–569, 2012.

ZHANG, X. et al. Uncontrolled asthma phenotypes defined from parameters using quantitative CT analysis. **European Radiology**, 2019.

De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.