KARINA PIERANTOZZI VERGANI

**Asma grave em crianças e adolescentes: análise da variação fenotípica e
fatores relacionados ao não controle clínico**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Vergani, Karina Pierantozzi

Asma grave em crianças e adolescentes : análise da variação fenotípica e fatores relacionados ao não controle clínico / Karina Pierantozzi Vergani. -- São Paulo, 2017.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Joaquim Carlos Rodrigues.

Descritores: 1.Asma 2.Criança 3.Fenótipo
4.Espirometria 5.Escarro 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-488/17

Aos meus amados pais **Vagner I. Vergani** e **Ana Maria P. Vergani**.

Ao meu querido esposo **Rodrigo P. Cuano**.

À minha **família**, meu alicerce.

AGRADECIMENTOS

A Deus referencial absoluto em minha vida, sem Sua presença esta pesquisa seria inviável, pois Dele é proveniente todo o Conhecimento.

Ao querido amigo e Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues pela orientação inegavelmente competente e segura, pelos valiosos estímulos e sugestões concedidas, a ele minha admiração.

Ao Rodrigo, meu marido, pela sua paciência, compreensão, amor, incentivo, ajuda e capacidade intelectual que muito contribuíram neste percurso.

Aos meus pais Vagner e Ana Maria que me proporcionaram este momento através de muito amor e compreensão, estímulo e sabedoria. A vocês meu eterno Amor e admiração.

À minha amada irmã Erica, e meus sobrinhos João Paulo e Pedro Henrique, que sempre me incentivaram e compreenderam.

À amiga Miriam C. N. Eler pela convivência e amizade, pelos dias trabalhosos e árduos de coletas de dados e noites de estudos, meu muito obrigada.

Aos queridos colegas Beatriz S. Romanholo, Marcos Jiro Osaki, Mariana Deboni e Fabio Pinna pela contribuição valiosa na elaboração deste trabalho.

À toda equipe de Pneumologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP pelas sugestões muito oportunas e companheirismo diário.

A todos os funcionários do Instituto da Criança e da Faculdade de Medicina – LIM20 pela ajuda, sempre com muito carinho.

Ao Professor Claudio Leone pela contribuição fundamental na análise estatística dos dados.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro.

A todos os pacientes e seus respectivos pais que participaram deste estudo com muita simpatia e boa vontade, meu muito obrigada.

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Conceito de fenótipo e endótipo	3
1.2. Definição de asma grave	4
1.3. Definição de asma grave em crianças e adolescentes	5
1.4. Hipóteses	8
2. OBJETIVOS	9
3. MÉTODOS	11
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÕES	39
7. ANEXOS	41
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

Vergani KP. *Asma grave em crianças e adolescentes: análise da variação fenotípica e fatores relacionados ao não controle clínico* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

RESUMO

Introdução: Há um grande desafio na identificação de crianças e adolescentes com asma grave resistente ao tratamento (AGRT). O objetivo do estudo foi detectar crianças e adolescentes com AGRT pela análise dos parâmetros clínicos, laboratoriais, funcionais e comorbidades. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo incluiu 40 pacientes (6-18 anos) com asma grave. Os pacientes foram avaliados durante 3 visitas consecutivas. Na primeira e na última visita (intervalo de 3 meses) foram determinados testes funcionais, FeNO e análise de escarro induzido. Foi aplicado o Teste de Controle de Asma (ACT) e o Questionário de Qualidade de Vida (pAQLQ). Foram avaliadas as anormalidades estruturais nasais e torácicas e a doença do refluxo gastroesofágico. Após a correção da técnica inalatória, adesão e tratamento das comorbidades, as crianças e adolescentes foram classificados em dois subgrupos: asma grave controlada e AGRT, de acordo com as recomendações da ATS/ERS. **Resultados:** foram identificados 27/40 (67,5%) pacientes com asma grave controlada, 13/40 (32,5%) com AGRT. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros demográficos, atopia, medição de FeNO, parâmetros espirométricos e pletismográficos entre esses subgrupos. Os achados da TC de tórax e seios da face foram semelhantes. Os pacientes com AGRT apresentaram maior probabilidade do sintoma de tosse estar relacionado ao refluxo ácido ($p = 0,0024$). Pacientes controlados apresentaram maior porcentagem do padrão inflamatório eosinofílico na primeira visita do que os pacientes AGRT ($p = 0,038$). O pAQLQ foi significativamente menor no subgrupo AGRT. **Conclusões:** Os parâmetros clínicos, funcionais, laboratoriais e estruturais são semelhantes em AGRT e crianças e adolescentes asmáticos graves controlados. As comorbidades não são mais prevalentes em pacientes AGRT. O padrão inflamatório eosinofílico é muito comum na asma grave pediátrica, mas as crianças e adolescentes que atingem o controle possuem maior taxa de eosinófilos do que AGRT. O pAQLQ e o ACT podem ser uma ferramenta útil para identificar os pacientes com AGRT.

Descritores: asma; criança; fenótipo; espirometria; escarro; qualidade de vida

Vergani KP. *Severe asthma in children and adolescents: analysis of phenotypic variation and factors related to non-clinical control* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

ABSTRACT

Background: It's challenger to identify children and adolescents with severe therapy-resistant asthma (STRA). The aim of this study was to detected STRA children through clinical, laboratory, functional parameters and comorbidities.

Methods: This prospective cohort study included 40 patients (6-18 years old) with severe asthma. Patients were evaluated during 3 consecutive visits. At the first and final visit (interval of 3 months): functional tests, FeNO, induced sputum analysis was determined. Asthma Control Test (ACT) and Quality of Life Questionnaire (pAQLQ) were applied. Nasal and chest structural abnormalities and gastroesophageal reflux disease were evaluated. After correction of inhalation technique, adherence, and treatment of comorbidities children and adolescents were classified in two subgroups: severe controlled asthma and STRA according ATS/ERS recommendation. **Results:** Were identified 27/40 (67.5%) patients with controlled asthma, 13/40 (32.5%) with STRA. Didn't have statistically significant differences in demographic parameters, atopy, FeNO measurement, spirometric and plethysmograph parameters between these subgroups. The findings in chest and sinus CT are similar. STRA patients had higher probability of cough symptom being related to acid reflux ($p = 0.0024$). Controlled patients had higher percentage of eosinophilic inflammatory pattern at the first visit than STRA ($p = 0.038$). The pAQLQ was significantly lower in STRA subgroup. **Conclusions:** Clinical, functional, laboratory and structural parameters are similar in STRA and severe controlled asmatic children. Comorbidities aren't more prevalent in STRA. Predominant eosinophilic inflammatory pattern is very common in pediatric severe asthma, but children and adolescents that achieve the control have higher rate of eosinophils than STRA. The pAQLQ and ACT can be useful tool to identify STRA patients.

Descriptors: asthma; child; phenotype; spirometry; sputum; quality of life

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns da infância e afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo todo, sendo a faixa etária pediátrica responsável por 60% dos casos¹. Em alguns países em desenvolvimento, e particularmente na América Latina, a prevalência de asma na faixa etária pediátrica é alta e atinge aproximadamente 5 a 8% das crianças em idade escolar no mundo ocidental^{1,2}.

Há diversos relatos de aumento da morbidade e mortalidade da asma na maioria dos países industrializados e no Brasil principalmente durante as décadas de 1980 e 1990. Posteriormente, em 2011, houve 160.000 hospitalizações em virtude de exacerbações de asma no Brasil, sendo a asma a quarta principal causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde, além de ser a terceira principal causa de hospitalizações em crianças e jovens adultos³.

Em 2017, Graudenz e colaboradores publicaram, um estudo para apresentar uma atualização das tendências da mortalidade da asma no Brasil em duas faixas etárias: 0 a 4 anos e de 5 a 34 anos. Os autores encontraram que a mortalidade da asma apresentou uma redução linear consistente em indivíduos com idade ≤ 34 anos, bem como na faixa etária de 5 a 34 anos, essa redução tornou-se mais pronunciada após o ano de 2004, quando o tratamento com corticosteroides inalatórios tornou-se mais amplamente disponível⁴.

Especialmente na população pediátrica, até meados da década de 1990, eram limitados os dados epidemiológicos sobre a asma, dificultando uma melhor compreensão da importância e do impacto dessa doença. A falta de instrumento padronizado para pesquisas epidemiológicas da asma, com alta sensibilidade e especificidade, dificultava a comparabilidade entre os estudos e o acompanhamento da sua tendência temporal. Esse cenário foi alterado pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), que desenvolveu instrumentos e protocolo para avaliar a prevalência de asma e doenças alérgicas em diferentes partes do mundo, empregando métodos padronizados (questionário escrito autoaplicável e/ou videoquestionário)⁵.

O ISAAC, estudo multicêntrico de prevalência, que compreendeu 3 fases, demonstrou que, no Brasil, a prevalência global de asma ativa variou, no período de 1995 a 2002, de 21,3% para 24,4% (ISAAC fase 1 e fase 3). Na Fase 3, o

estudo ISAAC demonstrou que a prevalência média mundial de asma entre escolares foi de 11,6% (crianças de 6 e 7 anos de idade), oscilando entre 2,4% a 37,6%. Entre os adolescentes de treze e catorze anos de idade a prevalência média mundial foi de 13,7% e oscilou entre 1,5% a 32,6%⁵.

Barreto e colaboradores, em 2014, publicaram um estudo objetivando descrever as prevalências de asma no Brasil, regiões e capitais, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE). Os resultados apontaram para a alta prevalência de sintomas de asma (23,2%) e de relato de diagnóstico de asma no passado (12,4%) em escolares de 13 a 15 anos de idade. Prevalências igualmente elevadas foram detectadas em outras regiões do mundo, a exemplo da América do Norte (21,5%) e América Latina (18,8%). Os autores concluíram que o Brasil está entre os países com mais altas prevalências de asma no mundo e que esta prevalência possivelmente ainda está em crescimento na população de escolares⁶.

1.1 Conceito de fenótipo e endótipo

Atualmente a asma é aceita como uma síndrome heterogênea que consiste de múltiplos fenótipos com uma variedade de apresentação clínica, características psicológicas e desfechos. Para melhor entender sua heterogeneidade, o conceito de fenótipo e endótipo tem emergido⁷.

Endótipo é um termo usado para descrever um subtipo de doença definido por um único mecanismo funcional ou fisiopatológico. Fenótipo é a expressão de características individuais resultantes da interação entre os genes (genótipo) e o ambiente. Tais características podem ser clínicas, fisiológicas, morfológicas e bioquímicas. A categorização da asma em fenótipos permite tratamentos individualizados, principalmente aos pacientes que não respondem favoravelmente aos tratamentos preconizados⁷.

Nos últimos anos, consensos e *guidelines* internacionais têm sido implementados a fim de caracterizar e atingir o melhor controle nos pacientes com asma grave e proporcionar uma definição uniforme desta condição nas crianças¹.

1.2 Definição de asma grave

A uniformização das definições e conceitos de gravidade, risco e nível de controle, deve seguir uma padronização para melhor compreensão dos fenótipos. Essa medida aumenta a capacidade de supervisionar o paciente individualmente, diminuir os sintomas e o risco de exacerbações, além de melhorar o nível de controle deste complexo grupo de pacientes⁸.

Historicamente, na primeira edição da Iniciativa Global para a Asma (GINA), a gravidade da asma foi baseada nas características clínicas do paciente, incluindo medidas de função pulmonar, antes de iniciar o tratamento. Ao longo dos anos tornou-se cada vez mais reconhecido que a categorização da gravidade da asma também deveria envolver a capacidade de resposta ao tratamento⁸.

Nas últimas diretrizes da GINA o controle da asma e a prevenção do risco futuro é o principal objetivo do manejo, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir exacerbações e diminuir o custo dos cuidados de saúde. O nível de controle inclui o monitoramento de vários parâmetros clínicos: sintomas diurnos e noturnos, limitação da atividade física, comprometimento da função pulmonar e uso de medicação de resgate. A partir dessa abordagem, para otimizar o controle, as diretrizes recomendam uma abordagem *step-up* e *step-down*, ou seja, aumentar ou diminuir as doses das medicações profiláticas. Nos pacientes em que a asma não está bem controlada, um aumento na dose da medicação profilática utilizada ou a adição de outro medicamento é uma ação recomendada. Por outro lado, em casos bem controlados, a dose ou o número de medicações devem ser reduzidos para diminuir a possibilidade de efeitos colaterais e diminuir os custos⁸.

No ano de 1999, a partir de vários estudos publicado em adultos, uma Força-Tarefa da *European Respiratory Society* (ERS) definiu a *asma difícil e resistente à terapia* como sendo uma doença mal controlada com a necessidade contínua de medicamentos de resgate (agonistas B2 de curta ação), apesar do tratamento com doses médias a altas de corticosteroides inalados (ICS) após 6 meses de acompanhamento por um especialista em doenças pulmonares. A Rede Européia para Entender Mecanismos da Asma Grave através de um estudo transversal multicêntrico (ENFUMOSA) que forneceu a primeira

avaliação abrangente do fenótipo de asma grave, definiu como o estágio grave da doença a falta do bom controle da asma. Após um ano, uma Oficina da *American Thoracic Society* (ATS) definiu como *asma refratária* aquela que preencheria critérios maiores e menores que incluíam o tratamento com corticosteroides orais, crises quase fatais e função pulmonar alterada⁸.

Posteriormente, em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu uniformemente a asma grave. Neste documento a OMS sugeriu que a *asma grave* fosse definida pelo nível de controle e risco clínico, ou seja, a doença grave não controlada que pode resultar em exacerbações graves frequentes (ou morte) e/ou reações adversas a medicamentos e/ou morbidade crônica (incluindo função pulmonar prejudicada ou crescimento reduzido em crianças). Ao aplicar essa definição a uma população global, a asma grave foi então dividida em três grupos: *asma grave não tratada*, *asma grave de difícil tratamento* e *asma grave resistente ao tratamento*, incluindo a asma para a qual o controle não pode ser alcançado apesar do maior nível de tratamento recomendado (asma grave refratária e asma grave resistente aos corticosteroides, para a qual o controle pode ser mantido somente com o mais alto nível de tratamento recomendado). Esta definição global foi importante para a saúde pública e tornou aplicável em todos os países independentemente do nível de recursos de saúde, diferenças socioeconômicas ou raciais⁸.

Antes de fazer o diagnóstico definitivo de asma grave, todas as definições recomendam a exclusão de outras doenças, exclusão de diagnósticos incorretos e abordagem dos fatores de confusão⁸: as comorbidades (que podem mascarar e agravar a asma), a falta de adesão ao tratamento, a falta de conformidade com o manejo clínico proposto, técnicas de inalação incorreta, redução ou eliminação de vários fatores ambientais (exposição ao alérgeno, tabagismo e infecções respiratórias recorrentes) e também as questões psicológicas ou sociais de agravo.

1.3 Definição de asma grave em crianças e adolescentes

A prevalência da asma grave na infância acaba por ser desconhecida, uma vez que não há consenso geral sobre a definição nesta população. Em 2008, um estudo de coorte publicado por Lang e colaboradores relatou que a

prevalência da asma grave na população geral de crianças com 10 anos de idade é de 0,5% e, na população de crianças com asma grave, aumenta para 4,5%⁹.

A nomenclatura na população pediátrica é confusa e os estudos são difíceis de comparar devido ao grande número de termos que descrevem entidades clínicas mal definidas. Em 2010, Hedlin e colaboradores, publicaram um artigo de revisão propondo definições para a faixa etária pediátrica¹⁰.

Asma grave problemática

O reconhecimento de que uma criança tem asma grave problemática é o prelúdio de uma tentativa de dissecar as razões para o fracasso na obtenção da asma controlada. A criança é encaminhada a um especialista porque o tratamento da asma aparentemente não está funcionando, inicialmente não está claro se isso se deve a uma verdadeira asma resistente ao tratamento, ou, se a criança simplesmente não está tomando tratamento ou aderindo ao tratamento prescrito, esse grupo é chamado de asmático grave problemático¹⁰.

São chamados de asmáticos graves problemáticos aqueles que não respondem ao tratamento preventivo, após, no mínimo, 3 meses de seguimento, ou seja: mantém os sintomas apesar de médias a altas doses de corticoide inalatório ($\geq 800\text{mcg}$ de budesonida/dia ou equivalente) associados ao B2 agonista de longa duração, com ou sem associação com antileucotrieno.

O próximo passo é avaliar os motivos da falha do tratamento, separando a *asma difícil de tratar* da *asma grave resistente ao tratamento*. Isso é precedido por um trabalho apropriado para excluir outros diagnósticos (diagnóstico incorreto e diferenciais). Esse conceito de asma grave problemática é útil, uma vez que a criança claramente exige uma abordagem diferente.

Asma grave difícil de tratar

Os pacientes com *asma grave difícil de tratar* são aqueles que apresentam falha ao tratamento por terem comorbidades, diagnósticos incorretos, má técnica inalatória, má adesão ao tratamento, exposição a aeroalérgeno (ou contato com tabaco) e/ou fatores psicossociais de agravo¹⁰.

Asma grave resistente ao tratamento (AGRT)

Os pacientes considerados *asmáticos graves resistentes ao tratamento* (AGRT)¹⁰ são aqueles em que todos os fatores anteriores de agravo foram excluídos (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma para identificação dos pacientes asmáticos graves resistentes ao tratamento (AGRT)

Dessa forma, os pacientes com asma grave podem ter vários fatores que contribuem para o mau controle incluindo o diagnóstico incorreto e/ou diferenciais, uso inapropriado da medicação, falta de adesão ao tratamento, presença de comorbidades, influência de fatores ambientais e psicossociais de agravo^{11,12,13}. A identificação desses fatores, independentemente da adequação da medicação profilática, é extremamente importante para se atingir o controle efetivo da asma. O questionamento atual é se estes fatores são importantes também para distinguir pacientes com *asma grave resistente ao tratamento* (AGRT) dos que atingem o controle ou se são eventos comuns que influenciam apenas na gravidade da doença e que, portanto, não teriam relação com o

controle da asma grave. Outra argumentação é se a qualidade de vida, avaliada através de instrumentos simples existentes como o pAQLQ (questionário pediátrico de qualidade de vida para asmáticos) poderia ser um instrumento diferencial no seguimento sistemático desses pacientes com o objetivo do controle efetivo¹⁰.

1.4 Hipóteses

A asma grave é uma doença heterogênea do ponto de vista fenotípico havendo uma grande variação quanto aos parâmetros funcionais e laboratoriais: espirometria, grau de obstrução brônquica medido pelo VEF1, reversibilidade a broncodilatadores, volumes pulmonares medidos pela pletismografia, atopia, (como eosinofilia, nível sérico de IgE, sensibilização alérgica, fração de óxido nítrico expirado) e celularidade do escarro induzido. Vários fatores estão relacionados ao mau controle da doença: adesão ao tratamento, técnica inalatória e comorbidades como rinosinusopatias e doença do refluxo gastroesofágico. As condições do ambiente físico, tabagismo ativo e passivo, e perfil psicológico dos pacientes são fatores que também se relacionam ao mau controle da doença. A partir desses dados hipotetizamos que existam diferenças significativas clínicas, laboratoriais e funcionais entre crianças e adolescentes com asma grave controlada e com asma grave resistente ao tratamento (AGRT).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi, durante um período de seguimento de um grupo de crianças e adolescentes com asma grave atendidas em um ambulatório terciário de pneumologia pediátrica, identificar o subgrupo de pacientes com asma grave resistente ao tratamento (AGRT), analisando comparativamente com o subgrupo de pacientes que atingiram o controle, considerando as características clínicas, laboratoriais, funcionais, e de celularidade (através do escarro induzido), radiológicas, escore de controle da doença (ACT) e de qualidade de vida pediátrico (pAQLQ), incluindo a influência das principais comorbidades.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte prospectivo, conduzido no período de Maio de 2013 a Maio de 2015, envolvendo crianças e adolescentes com diagnóstico de asma grave em seguimento ambulatorial no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Critérios de inclusão

Foram incluídas crianças e adolescentes, na faixa etária de 6 a 18 anos com diagnóstico de asma grave, de acordo com os critérios da GINA 2012¹, definido pelo uso de corticoesteróide inalatório em altas doses (800 mcg de budesonida ou 500 mcg de fluticasona) associado ao broncodilatador de longa duração (salmeterol ou formoterol) e/ou inibidor de leucotrieno (montelucaste) para o controle da doença, ou que mesmo assim não obtiveram o controle. Os pacientes estavam em seguimento ambulatorial por, no mínimo, 6 meses.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico confirmado de outras patologias pulmonares crônicas antes do início do estudo (como fibrose cística, discinesia ciliar, bronquiolite obliterante, displasia broncopulmonar, deficiência de alfa 1 anti-tripsina), patologias não pulmonares significativas e pacientes com inabilidade de realizar prova de função pulmonar.

As crianças e adolescentes foram avaliadas prospectivamente em três visitas consecutivas com intervalo de 1 mês entre a primeira e a segunda, e 2 meses entre a segunda e terceira visitas.

Na primeira visita (V1) foi realizada anamnese e exame físico, avaliada e orientada a técnica inalatória e a adesão ao tratamento. Os cuidadores foram orientados quanto a retirada de aeroalérgenos ambientais intradomiciliares e tabagismo. Foi aplicado o questionário de qualidade de vida pediátrico (pAQLQ – *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*)¹⁴ e o teste de controle da asma (ACT – *Asthma Control Test*)^{15,16} validados para a língua portuguesa. Os pacientes realizaram testes de função pulmonar que incluíam espirometria e pletismografia pré e pós broncodilatador de acordo com as técnicas

padronizadas pela ATS¹⁷. A medida online da fração expirada de óxido nítrico (FeNO) e a coleta de escarro induzido também foi realizada, conforme descrito detalhadamente a seguir.

Os pacientes foram avaliados em relação à atopia através da contagem de eosinófilos séricos, IgE total e teste cutâneo de hipersensibilidade (*prick test*) para aeroalérgenos¹⁸. As crianças e adolescentes foram também submetidos a exame parasitológico de fezes para exclusão e tratamento de parasitoses intestinais. Foram realizadas tomografias computadorizadas de tórax e de seios da face (técnica de baixa radiação) analisada por um único radiologista, na ausência de exacerbação pulmonar, e videonasofibrolaringoscopia por um único otorrinolaringologista para investigação de sinusopatia, anormalidades anatômicas e disfunção de pregas vocais¹⁹. A pH-impedânciometria foi realizada com monitoramento de 24 horas para a pesquisada frequência de refluxos ácidos e não ácidos.

Na segunda visita (V2), após 1 mês, os pacientes foram reavaliados quanto aos sintomas respiratórios, técnica inalatória e adesão ao tratamento. A adesão ao tratamento foi averiguada pela anamnese e pelos registros de retirada de medicamentos na farmácia, sendo considerados aderentes ao tratamento os pacientes que utilizassem, no mínimo, 85% das doses prescritas da medicação²⁰. Neste momento, os exames laboratoriais e de imagem previamente solicitados foram avaliados. Os pacientes com diagnóstico de sinusite receberam amoxicilina-clavulanato por 10 dias de acordo com consenso específico²¹. Os pacientes portadores de parasitas intestinais foram tratados com albendazol por um período de cinco dias. Os pacientes com refluxo ácido encontrado na pH-impedânciometria foram tratados com omeprazol, segundo recomendações da NASPGHAN (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)²².

Na terceira visita (V3), os pacientes foram reavaliados, foi aplicado, novamente, os questionários pAQLQ e o ACT. Foram realizadas espirometria, pletismografia pré e pós broncodilatador, medida da FeNO e nova coleta do escarro induzido.

Após as três visitas, os pacientes foram divididos em dois subgrupos: pacientes com asma grave controlada e não controlada de acordo com os critérios da ERS/ATS²³, estando presentes um dos seguintes itens:

- 1) Pobre controle dos sintomas (ACT <20 ou “não bem controlado” pelos guidelines NAEPP ou GINA por 3 meses ou mais);
- 2) Exacerbações graves frequentes (2 ou mais com uso de corticoide sistêmico por >3 dias no ano anterior);
- 3) Exacerbações graves (1 hospitalização ou mais, com necessidade de UTI ou ventilação mecânica no ano anterior);
- 4) Limitação ao fluxo na via aérea (VEF1<80% predito pós-broncodilatador).

O subgrupo não controlado foi categorizado como tendo *asma grave resistente ao tratamento* (AGRT), uma vez que foram excluídos os diagnósticos incorretos, avaliadas e tratadas as principais comorbidades, bem como a adesão ao tratamento e técnica inalatória, durante o período de seguimento²⁴ (Figura 2).

•GINA: Global Lung Initiative; •• ACT: Asthma Control Test; •••pAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire

Figura 2: Fluxograma com o número de pacientes em cada categoria

Métodos de avaliação dos pacientes nas três visitas

Avaliação da qualidade de vida

Originalmente desenvolvido em inglês canadense o pAQLQ (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) foi traduzido para mais de vinte idiomas e parcialmente ou completamente validado para uso nas culturas correspondentes. É composto por 23 ítems distribuídos em três domínios: limitações de atividade (5 ítems), sintomas (10 ítems) e função emocional (8 ítems). Todos os ítems do pAQLQ são respondidos da mesma forma através de uma escala *Likert* de 7 pontos, que varia de 1 (gravemente afetado) a 7 (não afetado). Os ítems são então somados e suas médias representam os escores (total por domínio)¹⁴.

Na primeira e na terceira visita foi aplicado o questionário de qualidade de vida pediátrico (pAQLQ) validado em português¹⁴.

Avaliação do controle da asma

O questionário ACT (*Asthma Control Test*) foi desenvolvido para avaliar o controle da asma. Consiste em cinco questões, relacionadas às quatro semanas que antecedem a avaliação, abordando múltiplas dimensões de controle, incluindo episódios de falta de ar, despertares noturnos, limitações nas atividades de vida diária, auto-avaliação de controle da asma e necessidade de medicação de alívio. O escore total varia de 5 a 25 pontos. Um escore ≥ 20 no ACT é definido como asma controlada¹⁵.

Foi avaliado o controle da asma nas visitas 1 e 3 de acordo com os critérios estabelecidos pelo GINA (6) e com a aplicação do questionário validado em português *Asthma Control Test* (ACT) para crianças acima de 12 anos¹⁶.

Prova de função pulmonar

Foi realizada espirometria e pletismografia com o equipamento Sensormedics Vmax 50 na primeira e na terceira visitas, pré e pós-broncodilatador, utilizando 400 mcg de salbutamol por via inalatória. Os testes foram realizados de acordo com as técnicas padronizadas pela American Thoracic Society - ATS. Foram obtidos os seguintes parâmetros: capacidade

vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), fluxo médio expiratório entre os 25-75% da CVF (FEF 25-75%), relação VEF1/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, resistência e condutância das vias aéreas. Foram utilizados os valores de referência para a espirometria do *Global Lung Initiative*²⁵ para valores de referência espirométricos e valores de referência de Moris - Polgar e critérios de normalidade de Stocks e Quanjer para valores da pletismografia²⁶. Os valores foram transformados em percentual em relação ao previsto. Os pacientes foram classificados pela gravidade da obstrução de acordo com os critérios da ATS em obstrução leve (VEF1 60-79%), obstrução moderada (VEF1 41-59%) e obstrução grave (VEF1<40%)¹⁷.

Para avaliar a resposta ao broncodilatador foi utilizado o critério publicado por Bussamra *et al.* para crianças e adolescentes asmáticos, que considera uma resposta significativa quando há aumentos de > 14,2% no VEF1 e 265 ml em relação ao valor da linha de base ou um aumento de 55% na condutância da via aérea²⁷.

Medida da FeNO

Foi realizada medida *online* da fração expirada de óxido nítrico na primeira e na terceira visita por quimiluminescência através de um único sopro com fluxo expiratório de 50 ml/s com o aparelho NIOX MINO®, antes da pletismografia. Foram considerados valores altos quando FeNO >50ppb em crianças ≥ 12 anos, e >35 ppb se < 12 anos; intermediário se FeNO 25-50ppb em ≥ 12 anos, e 20 a 35 ppb em <12 anos, e FeNO baixo <25ppb em ≥12 anos e <20ppb em <12 anos, de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society - ATS 2011²⁸.

Avaliação quanto aos diagnósticos diferenciais e atopia

Foram coletadas amostras de sangue para avaliação de eosinofilia e dosagem de IgE total em todos os pacientes. A dosagem de α1-antitripsina e das imunoglobulinas A, G e M foi realizada nos pacientes que não tinham dosagens prévias nos últimos 2 anos.

Para investigação de fibrose cística, foram realizadas duas dosagens de cloro no suor em pacientes que não tinham dosagem prévias utilizando a técnica

de condutividade²⁹. Foram coletadas três amostras de fezes para pesquisa de parasitas intestinais com intuito de diagnosticar e tratar Síndrome de Loeffler. O teste da sacarina foi realizado de acordo com a técnica padronizada com objetivo de triagem para o diagnóstico de discinesia ciliar³⁰.

Foi realizado teste cutâneo de hipersensibilidade (teste de punctura) segundo técnica de Pepys, na região anterior do antebraço, onde foi aplicada uma gota de cada um dos aeroalérgenos testados: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, fungos, poeira domiciliar, epitélio de cão e gato, *Aspergillus*, além de uma gota de controle positivo, histamina e uma gota de controle negativo (solução salina)¹⁸.

Coleta do escarro induzido

A indução da coleta do escarro foi realizada após pletismografia pós-broncodilatador (400 mcg de Salbutamol spray administrados com espaçador valvulado) nas visitas 1 e 3, fora do período de exacerbação pulmonar. Para pacientes estáveis com VEF1 maior ou igual a 65% do previsto foram realizados quatro nebulizações com solução salina hipertônica 3%^{31;32}. Os pacientes estáveis com VEF1 < 65% do previsto receberam nebulizações somente com solução salina fisiológica. O processamento do escarro foi realizado como descrito por Pizzichini³². Foi adicionado o mesmo volume de escarro de PPB, ou até 2x se material muito espesso. Ao botão celular foi acrescentado DTT a 0,1%, colocado em banho-maria a 37°C, filtrado e, após nova centrifugação, foi obtido o botão celular. A viabilidade e a contagem celular total foram verificadas na câmara de Neubauer e sob microscopia óptica, considerando-se, no máximo, 50% de células não-viáveis e 80% de células escamosas^{33; 34}. O escarro foi classificado como eosinofílico (eosinófilos $\geq 2,5\%$ e neutrófilos <54%), neutrofílico (eosinófilos <2,5% e neutrófilos $\geq 54\%$), misto (eosinófilos $\geq 2,5\%$ e neutrófilos $\geq 54\%$) e paucigranulocítico (Eo <2,5% e neutr <54%)²².

Exames de imagem

Foram realizadas tomografias computadorizadas (TC) de seios da face, para avaliação de patologias relacionadas aos seios paranasais, e tomografia computadorizada (TC) de tórax, fora do período de exacerbação pulmonar. Os

pacientes com sinusite receberam antibioticoterapia, no momento do diagnóstico, com a associação amoxicilina-clavulanato por um período de 10 dias²¹. A TC foi realizada na unidade de radiologia do Instituto da Criança do HCFMUSP com protocolos de baixa radiação de acordo com literatura referenciada e avaliada por um único radiologista da Unidade³⁵.

Avaliação otorrinolaringológica

Foi realizada videonasofaringolaringoscopia por um único médico otorrinolaringologista da Disciplina de Otorrinolaringologia do HCFMUSP para investigação das patologias nasais e de seios da face e também de disfunções das pregas vocais¹⁹.

Avaliação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Os pacientes foram avaliados quanto aos sintomas de DRGE como epigastria e pirose gástrica. Todos os pacientes realizaram impedâncio-pHmetria monitorada por 24 horas para pesquisa de doença do refluxo gastroesofágico com aparelho de pHmetria com impedânciometria da marca Sandhill®, modelo ZepHer, sonda descartável ConforTEC, comprimento esofágico de 15 a 18 cm. O exame foi realizado com equipamento de registro portátil de impedâncio-pHmetria esofágica e cateter com seis campos de medidas de impedância com sensores de pH. Foi utilizada a fórmula de Strobel $[(\text{Peso} \times 0,252) + 5] \times 0,87$ para estimar a posição da sonda de pH³⁶. Foi realizado RX para localizar o esfíncter esofageano inferior e a sua distância das narinas, então 87% do total da distância foi calculada e o cateter foi ajustado para certificar-se de que o eletrodo de pH estava acima do esfíncter esofageano inferior. Os episódios de refluxo gastroesofágico foram identificados pela impedânciometria e caracterizados como refluxo ácido se $\text{pH} < 4$, sendo registrado 5 cm acima do esfíncter esofágico inferior e 1 cm acima do esfíncter esofágico superior³⁶.

Os pacientes com refluxo ácido significativo encontrado na pH-impedânciometria foram tratados com omeprazol por 8 semanas, de acordo com os consensos²².

Avaliação do ambiente

Os pacientes foram avaliados quanto à exposição intradomiciliar de poeira, bolor, animais de estimação e exposição ao tabaco. Os cuidadores dos pacientes foram orientados a manter os animais de estimação fora do ambiente domiciliar, quanto à limpeza da poeira doméstica, retirada do bolor e do fumo³⁷.

Análise Estatística

A amostra utilizada foi de conveniência através do recrutamento dos pacientes asmáticos graves em seguimento ambulatorial na nossa Instituição. Esta amostra permitiu encontrar uma diferença entre as médias equivalente a um desvio padrão (DP), para um poder de teste de 80%, com valor de p de 5% para as todas as variáveis numéricas contínuas utilizadas no estudo. Foram utilizados os softwares GraphPad InStat e GraphPad Prism para as análises estatísticas. Para análise descritiva foram empregados cálculos de médias e desvios padrões, determinação da mediana e percentis, dependendo da variável estudada. Foi utilizada a correlação de Spearman para as variáveis não paramétricas, considerando-se significantes os coeficientes (r) maiores que 0,50 e $p < 0,05$. Teste Mann-Whitney, para medidas isoladas, foi empregado para variáveis sem distribuição normal. Para variáveis de distribuição normal foi utilizado o teste T Student. O Teste exato de Fisher foi empregado para comparação de proporções nas variáveis qualitativas.

Aspectos Éticos

O projeto obteve aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP sob número 0650/10 (anexo). Foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para todos os pacientes e cuidadores antes do início do estudo (anexo).

Apoio da Fundação e Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP

Este estudo fez parte do projeto de pesquisa intitulado: “Fatores clínicos e laboratoriais associados com a asma grave de difícil controle em crianças e

adolescentes” contemplado com auxílio FAPESP processo número:
2012/20532-4.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram recrutadas 45 crianças e adolescentes com diagnóstico de asma grave, segundo critérios da GINA¹, em seguimento ambulatorial por um período mínimo de seis meses. Quatro pacientes desistiram do protocolo e um paciente foi excluído devido à incapacidade de realização dos testes de função pulmonar.

Dos 40 pacientes avaliados, 77.5% usavam a associação formoterol 12 mcg/ budesonida 400 mcg inalados duas vezes ao dia e, o restante, a associação salmeterol 50 mcg/ fluticasona 250mcg duas vezes ao dia. Vinte e dois (55%) tomavam montelucaste diariamente. Apenas um paciente usava corticóide oral contínuo e 82.5% dos pacientes faziam a técnica inalatória corretamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Tratamento profilático, adesão e técnica inalatória de crianças e adolescentes asmáticos graves na visita inicial (N=40)

Tratamento	n (%)
Formoterol+ Budesonida 12/400 mcg	31 (77.5)
Salmeterol+Fluticasona 25/125mcg	9 (22.5)
Montelucaste	22 (55)
Corticóide nasal	38 (95)
Corticóide oral contínuo	1 (2.5)
Técnica inalatória correta	33 (82.5)
Adesão ao tratamento*	
(uso >85% da dose total prescrita)	25 (62.5)

Características demográficas e clínicas dos pacientes com asma grave controlada e com asma grave resistente ao tratamento (AGRT)

Os pacientes asmáticos graves controlados e com AGRT foram comparados quanto aos dados demográficos, clínicos e laboratoriais (Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo controlado e AGRT quanto ao gênero, IMC, contato com tabaco, percentual de positividade do prick test para pelo menos um dos aeroalérgenos testados, mediana do nível sérico de IgE e da FeNO (Tabela 2).

A comparação entre as medianas do escore de ACT e do pAQLQ aplicados na terceira visita entre os pacientes controlados e com AGRT foi estatisticamente significativa ($p < 0.0001$ e $P = 0.039$, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2- Análise comparativa dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes asmáticos graves controlados (n=27) e com AGRT (n=13)

Variáveis	Asmáticos graves controlados n=27	AGRT n=13	Valor de p
Clínico-demográficas			
Idade em anos Média (DP)	12.9 (2.9)	12.45 (2.73)	0.610
Sexo masculino N (%)	16/27 (59.2%)	9/13 (69.2%)	0.730
Idade do início dos sintomas em meses Média (DP)	12.9 (2.9)	12.5 (2.7)	0.583
IMC* (Z escore) Média (DP)	0.183 (1.507)	0.936 (1,092)	0.116
Estatura (Z escore) Média (DP)	-0,351 (1.023)	-0,200 (0.9615)	0.658
Obesidade e sobrepeso	29.6%	46.1%	0.4802
Contato com tabaco intradomiciliar	22.2%	23%	1.000
Crise quase fatal no último ano	44.4%	38.4%	1.000
Avaliação laboratorial			
Eosinófilos séricos Mediana (IC)	566 (449-722)	533 (381-1212)	0.6591
IgE Mediana (IC)	1120 (1020-2196)	811 (301-2518)	0.465
Teste punctura Positivo	61%	32%	1.000

FeNO#			
Mediana (IC)	26 (27-58)	31 (19-63)	0.851
Comorbidade			
Sinusopatia	42.3%	30.7%	0.7281
Questionários			
ACT**			
Mediana	21	16	<0,0001
pAQLQ ***			
Mediana	6	4.85	0.0399

AGRT: asma grave resistente ao tratamento; *IMC: Índice de massa corpórea; **ACT: Asthma Control Test; *pAQLQ: Pediatric asthma quality of life questionnaire; #FeNO: fração expirada de óxido nítrico**

A comparação das medianas da FeNO realizadas na primeira e terceira visitas do subgrupo de pacientes controlados e com AGRT não encontrou diferença estatisticamente significativa ($p=0.83$ e $p=0.40$) (Gráfico 1).

Gráfico 1- Análise de correlação da FeNO (fração exalada de óxido nítrico) entre as visitas 1 e 3 no grupo de pacientes com AGRT (A) e asma grave controlada (B) de acordo com o critério ATS

AGRT: Asma Grave Resistente ao Tratamento; ATS: American Thoracic Society

Características funcionais dos pacientes asmáticos graves controlados e com AGRT

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controlados e AGRT quanto à média em relação ao previsto dos valores dos parâmetros espirométricos VEF1 e CVF (Tabela 3). Dez dos pacientes controlados apresentaram resposta ao broncodilatador pelo VEF1 e 11 apresentaram resposta ao broncodilatador pela condutância na terceira visita. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à resposta ao broncodilatador entre os subgrupos de pacientes controlados e com AGRT.

Table 3 – Características funcionais de crianças e adolescentes asmáticos graves controlados e AGRT na terceira visita

Parâmetros (% do predito)	Controlled Severe Asthma Mean (SD)	AGRT (N=13) Média (DP)	Valor de p
ESPIROMETRIA			
VEF1	89.57% (19.12)	82.87% (24.35)	0.348
CVF	106.04% (17.54)	99.74% (19.4)	0.311
FEF25-75	65.36% (30.42)	57.73% (30.03)	0.506
VEF1/CVF	0.74 (0.10)	0.72 (0.13)	0.965
PLETISMOGRAFIA			
CPT	104.3% (16.84)	98.5% (13.24)	0.393
VR	131.0% (68.49)	130.4% (56.79)	0.978

VR/CPT	24.8% (11.10)	23.9% (11.66)	0.811
Resistência (% Raw pre)	139.3% (66.14)	150.5% (74.34)	0.646
Condutância (% Gaw pre)	56.6% (31.88)	44.7% (20.2)	0.245
<hr/>			
Classificação do distúrbio obstrutivo pelo VEF1	N (%)	N (%)	Valor de p
Sem obstrução	20/27 (74)	7/13 (53.8)	0.283
Leve	5/27 (18.5)	3/13 (23)	1.000
Moderada	2/27 (7.4)	3/13 (23)	0.365
Grave	0/27 (0)	0/13 (0)	0
<hr/>			
Resposta significativa ao broncodilatador			
VEF1 (>14% e 265 ml comparado ao basal)	10/27 (37)	8/13 (61)	0.185
Gaw (>55% comparado ao basal)	11/20 (55)	6/12 (50)	1.000

Dados expressos como médias da porcentagem do previsto e desvio padrão. DVO (Distúrbio Ventilatório Obstrutivo) leve (VEF1 60-79%), moderado (VEF1 41-59%) e grave (VEF1<40%) segundo ATS¹⁷. Critério de resposta ao broncodilatador para crianças e adolescentes asmáticos segundo Bussamra et al²⁷ ; VEF1: volume expiratório forçado no

primeiro segundo, CVF: capacidade vital forçada, VEF1/CV: relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital lenta, FEF 25-75%: fluxo expiratório forçado entre 25-75% da manobra da CVF, CPT: capacidade pulmonar total, VR: volume residual, VR/CPT: relação entre volume residual e capacidade pulmonar total, Raw: resistência, Gaw: condutância^{25,26}.

Análise da celularidade do escarro induzido

A taxa de sucesso na coleta do escarro induzido foi de 70% em toda a amostra, compatível com o encontrado na literatura. Sete pacientes do subgrupo asmáticos graves controlados e 5 do subgrupo AGRT tiveram amostra de escarro insuficiente na primeira visita, sem diferença significativa ($p=0.47$). Na terceira visita 6 pacientes do subgrupo controlado e 6 do subgrupo AGRT tiveram amostra de escarro insuficiente, também sem significância estatística ($p=0.15$).

Quando comparados, retrospectivamente, em relação à classificação do escarro induzido, houve diferença quanto ao escarro eosinofílico na primeira visita: 80% no subgrupo de asma grave controlada versus 50% no subgrupo AGRT ($p<0.05$). Houve uma diferença muito próxima da significância estatística na classificação do escarro neutrofilico na terceira visita ($p=0.0556$) (Gráfico 2).

Gráfico 2: comparação da classificação do escarro induzido entre os pacientes com asma grave controlada e AGRT na primeira (V1) e terceira visita (V3)

***AGRT: asma grave resistente ao tratamento. Eosinofílico: eosinófilos $\geq 2.5\%$ e neutrófilos $< 54\%$; Neutrofílico: eosinófilos $< 2.5\%$ e neutrófilos $\geq 54\%$; Misto: eosinófilos $\geq 2.5\%$ e neutrófilos $\geq 54\%$; Paucigranulocítico: eosinófilos $< 2.5\%$ e neutrófilos $< 54\%$ ³³**

Tomografia computadorizada de tórax

A alteração mais frequentemente encontrada, no total de pacientes avaliados, foi o espessamento brônquico, seguido da alternância do coeficiente de atenuação (padrão em mosaico) e atelectasias laminares. Apenas três dos pacientes (7.5%) tinham tomografia de tórax sem alterações (Tabela 4). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os subgrupos de pacientes asmáticos graves controlados e AGRT com relação à presença de bronquiectasias, espessamento brônquico, padrão em mosaico e atelectasias laminares.

Tabela 4- Análise comparativa entre os achados na tomografia de tórax de crianças e adolescentes asmáticos graves controlados e com AGRT

	Asmáticos graves controlados	AGRT*	Valor de p
	N (%)	N (%)	
Sem alterações	2/27 (7.4)	1/13 (7.6)	1.00
Bronquiectasias	3/27 (11.1)	1/13 (7.6)	1.00
Espessamento brônquico	19/27 (70.3)	8/13 (61.5)	0.72
Padrão em mosaico	13/27 (48.1)	8/13 (61.5)	0.51
Atelectasia laminar	9/27 (33.3)	6/13 (46.1)	0.49

*AGRT: Asma Grave Resistente ao Tratamento

Avaliação das comorbidades

Nas tomografias de seios da face, a alteração mais encontrada foi o espessamento mucoso (84.2%), seguida do desvio de septo (52.6%). Apenas um paciente tinha tomografia de seios da face sem alterações. O achado mais comum na videonasofibrolaringoscopia foi a rinopatia crônica hipertrófica seguida de desvio de septo nasal. Apenas um paciente apresentou disfunção de prega vocal.

Trinta e cinco pacientes conseguiram realizar pH-impedânciometria, sendo que 5 não conseguiram finalizar o estudo por problemas técnicos. Na análise comparativa entre os subgrupos de pacientes asmáticos graves controlados e com AGRT não houve significância estatística entre os subgrupos para pHmetria e impedânciometria alteradas. Na análise comparativa da média da porcentagem de SI (probabilidade do refluxo gastroesofágico ácido estar associado ao sintoma tosse) e a média da porcentagem de SAP (probabilidade do sintoma tosse estar associado ao refluxo gastroesofágico ácido) teve diferença estatística significativa ($p = 0.0046$ e 0.0024 , respectivamente) (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise dos dados da pH-impedânciometria de crianças e adolescentes asmáticos graves controlados e com AGRT

	Asmáticos graves controlados N=22	AGRT N=13	Valor de p
Percentual de refluxos ácidos Média (DP)	23.72 (22.6)	28.08 (28.5)	0.449
Percentual de refluxos não ácidos Média (DP)	6.95 (6.1)	6.83 (6.1)	0.478
N (%) pHmetria alterada	5/22 (15%)	4/13 (12%)	0.687
N (%) impedânciometria alterada	1/22 (3%)	2 /13 (6%)	0.279
Percentual total SI* Média (DP)	5.68 (18.7)	23.94 (28.8)	0.0046
Percentual total SAP** Média (DP)	6.68 (21.6)	40.84 (43.3)	0.0024

AGRT: Asma grave resistente ao tratamento

***SI: probabilidade do refluxo gastroesofágico ácido estar relacionado ao sintoma tosse**

****SAP: probabilidade do sintoma tosse estar relacionado com refluxo gastroesofágico ácido**

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida (pAQLQ) e correlação das variáveis pAQLQ e Teste de Controle da Asma (ACT)

As medianas do escore do questionário de qualidade de vida pediátrico (pAQLQ) entre o grupo de pacientes controlados e com AGRT, na terceira visita, de acordo com os domínios de sintomas e função emocional, bem como a mediana do escore total do questionário, tiveram diferenças estatisticamente significativas, porém a comparação das medianas do domínio limitação de atividade não demonstrou essa diferença (Tabela 6).

Tabela 6 – Escore do questionário pAQLQ de crianças e adolescentes asmáticos graves controlados e com AGRT na terceira visita

	Asmáticos graves controlados Mediana (IC)	AGRT Mediana (IC)	Valor de p
pAQLQ (escore total)	6 (5.3-6.2)	4.8 (4.2-5.7)	0.039
Sintoma	6 (5.2-6.1)	4.6(3.7-5.6)	0.015
Função emocional	5.1 (4.3-5.1)	4.2 (3.6-4.8)	0.045
Limitação de atividade física	2.8 (2.4-2.9)	2.6 (2.3-2.8)	0.28

AGRT: Asma grave resistente ao tratamento

Na análise de regressão linear, a correlação entre as medianas dos valores dos questionários pAQLQ (escore total) e o ACT, na terceira visita, entre todos os pacientes asmáticos graves incluídos, mostrou correlação direta estatisticamente significativa (Gráfico 3).

Gráfico 3: Análise da correlação por regressão linear entre os questionários pAQLQ e ACT

Correlação Spearman, $r: 0.657$, $p=0.0001$

***pAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; **ACT: Asthma Control Test**

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As últimas publicações com pacientes adultos asmáticos graves têm descrito diferentes fenótipos em pacientes graves controlados e asmáticos graves resistente ao tratamento (AGRT) com a finalidade de identificar grupos heterogêneos de pacientes que mereceriam um manejo terapêutico diferenciado³⁷. No entanto, são poucos os estudos realizados em crianças e adolescentes com asma grave que validam os achados encontrados em pacientes adultos. O presente estudo detalhou o perfil fenotípico de 40 pacientes com asma grave pelo critério da GINA, na faixa etária de 6 a 18 anos, através das características clínicas, laboratoriais, radiológicas, funcionais e de celularidade do escarro desses pacientes. Os pacientes foram classificados em asma grave controlada e não controlada segundo os critérios da ATS/ERS²³ e o subgrupo não controlado foi categorizado com AGRT após a correção da técnica inalatória, adesão ao tratamento, exclusão dos diagnósticos incorretos e tratamento das principais comorbidades.

Durante as primeiras visitas foram exaustivamente reforçadas a técnica inalatória correta dos medicamentos, a adesão ao tratamento e o controle adequado do ambiente físico, incluindo a exposição ao tabagismo ativo e passivo. Todos os pacientes recebiam corticosteroides inalados em altas doses associados a drogas beta-agonistas de longa ação conforme recomendação de diretrizes internacionais (GINA). Após a terceira visita, 13 (32.5%) dos pacientes em seguimento tinham asma grave resistente ao tratamento (AGRT).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os subgrupos de asmáticos graves controlados e AGRT com relação aos dados clínicos, laboratoriais e ambientais, bem como gênero, IMC, tempo de doença, presença de atopia, média de eosinófilos no sangue periférico, IgE sérica, número de crises quase fatais e exposição ativa ou passiva ao tabagismo. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Andrade e cols em um estudo sobre as características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes com asma grave resistente ao tratamento e asma não controlada³⁸. Em adição, Fleming e colaboradores em um estudo de coorte envolvendo 282 crianças e adolescentes não encontraram diferenças estatisticamente significante para estas mesmas variáveis clínicas e laboratoriais

quando confrontaram pacientes com asma leve, moderada e grave³⁹. Portanto os achados clínicos e laboratoriais, apesar de relevantes para elucidação do diagnóstico e seguimento dos pacientes, são pouco expressivos na diferenciação dos pacientes com mau controle da asma grave.

Na análise dos parâmetros funcionais e na categorização da gravidade da obstrução das vias aéreas de acordo com os valores de VEF1, com base nos critérios ATS/ERS, foi encontrado que a maioria dos pacientes apresentava função pulmonar normal (sem obstrução) ou obstrução leve. Ou seja, a gravidade clínica dos pacientes nesta amostra não corresponde à gravidade da obstrução, demonstrando que os pacientes graves, do ponto de vista clínico e de exacerbação da doença podem não ter comprometimento funcional. Esses achados também foram descritos por Rodrigues et al. em estudo retrospectivo com 21 pacientes com asma resistente à terapia⁴⁰. Quando analisada a resposta do broncodilatador, de acordo com o critério de Bussamra et al, verificou-se que 55% dos pacientes controlados apresentaram uma resposta broncodilatadora significativa em relação à condutância e 61% do subgrupo STRA apresentaram resposta significativa ao VEF1, portanto, a maioria dos pacientes teve reversibilidade completa ou parcial da obstrução. Desse modo, a perda funcional neste grupo etário parece ser reversível, e os esforços para manter o tratamento anti-inflamatório a longo prazo pode prevenir a perda funcional definitiva observada em adultos com asma grave.

Quando foram comparados os grupos de asmáticos graves controlados e com AGRT, não houve diferenças estatisticamente significantes quanto aos parâmetros da espirometria, pletismografia e da FeNO, demonstrando que a gravidade da obstrução e a intensidade do processo inflamatório não tem correspondência com o não controle clínico da doença, tais achados foram similares aos encontrados por Fleming et al³⁹. No entanto, Andrade e cols encontraram diferenças estatisticamente significantes quando compararam os resultados espirométricos e de FeNO entre pacientes com AGRT e asmáticos não controlados (denominados neste estudo como difícil de tratar)³⁸. Esta discordância de resultados pode ser devida ao fato de que os pacientes com asma grave difícil de tratar, na própria definição descrita nessa publicação, tinham como características: a má adesão ao tratamento, falta de acesso ao

medicamento, técnica inalatória incorreta e exposição ao tabaco e alérgenos intradomiciliares. No presente estudo, durante o período de seguimento de três meses, esses fatores foram exaustivamente avaliados junto aos pacientes e responsáveis com o intuito de excluir esses elementos de confusão. Foram realizadas intervenções e orientações quanto à inalatória, importância da adesão ao tratamento, averiguação da adesão pela retirada do medicamento na farmácia e orientação dos cuidadores quanto à exposição aos alérgenos ambientais e ao tabagismo ativo e passivo.

Analisando retrospectivamente os dois subgrupos, os pacientes classificados como controlados após os três meses de seguimento, apresentavam maior taxa de escarro eosinofílico (80%) comparados com o grupo não controlado (50%) na primeira avaliação ($p = 0,0384$). Essa diferença não se manteve na terceira avaliação, pois houve aumento de escarro paucigranulocítico no subgrupo de asmáticos graves controlados. Isso se deve, provavelmente, pela melhora da adesão ao tratamento e melhor resposta ao tratamento com corticoesteróides inalatórios nesse grupo de pacientes.

Os dois subgrupos apresentaram predominância de escarro eosinofílico em ambas as avaliações. No entanto, um estudo publicado em crianças com AGRT no Brasil encontrou predominância de escarro neutrofílico⁴⁰. A predominância de neutrófilos de escarro do referido estudo pode estar associada à variação do padrão inflamatório do escarro ao longo da vida nessa faixa etária, como já descrito por Fleming et al³⁴, ou, devido às exacerbações desencadeadas por infecções virais e uso recente de corticosteróides orais, que não ocorreu no presente estudo porque as amostras foram coletadas longe das exacerbações.

As alterações estruturais observadas na tomografia de tórax foram compatíveis com as características de doença inflamatória brônquica obstrutiva, sendo que apenas 7.5% dos pacientes não tinham essas alterações. No entanto, as alterações consideradas de maior gravidade como padrão em mosaico, não tiveram maior significância nos pacientes com AGRT. Do total, apenas 1 paciente não tinha alterações estruturais nas tomografias de seios da face, predominando espessamento das mucosas. Pela frequência ampla do acometimento entre os pacientes, não foi possível discriminar as alterações que comprometeriam o melhor controle da doença.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os subgrupos de asmáticos graves controlados com AGRT quanto à presença de refluxo gastroesofágico ácido e não ácido com pH-impedânciometria alterada entre os grupos. Tais achados são similares aos descritos por Fleming e colaboradores³⁹. Por outro lado, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes controlados e AGRT quanto à probabilidade do sintoma tosse estar relacionado ao refluxo gastroesofágico ácido (%SAP) e o refluxo gastroesofágico ácido estar relacionado ao sintoma tosse (%SI), e até o momento, não há estudos na literatura em pacientes asmáticos graves com utilização deste teste para efeitos de comparação de achados. É possível que a presença de refluxo ácido nos pacientes com AGRT represente um fator de agravo relacionado à piora do sintoma tosse⁴¹.

O teste de controle da asma (ACT) e o questionário de qualidade de vida pediátrico (pAQLQ) mostraram que os pacientes com SRTA tinham pior escore do ACT e possuíam pior qualidade de vida estatisticamente significativa quando comparados os subgrupos controlados e com AGRT. Um achado relevante do nosso estudo foi a correlação significativa por regressão linear encontrada entre o teste de controle da asma (ACT) e o questionário de qualidade de vida (pAQLQ). Tais achados foram similares aos encontrados por Fleming *et al*³⁹. Isto pode significar que um teste de controle relativamente simples, que independe de avaliações ou determinações laboratoriais mais sofisticadas, podem constituir uma ferramenta útil na avaliação do grau de controle, no seguimento, no resultado de intervenções e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

As possíveis limitações do presente estudo se deve ao tamanho da amostra e à avaliação da adesão ao tratamento. Entretanto tais fatores podem ser minimizados uma vez que a prevalência de asmáticos graves resistentes ao tratamento (AGRT) é muito baixa e, portanto, para identificação deste grupo utilizamos uma amostra de conveniência proveniente do nosso ambulatório. Quanto à avaliação da adesão ao tratamento, a possibilidade dos dados de adesão estarem superestimados é pequena, pois utilizamos dois métodos de avaliação da adesão: a retirada de medicamentos na farmácia da nossa

Instituição e a anamnese detalhada, realizada pelos próprios autores, em três visitas consecutivas.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os parâmetros clínicos, funcionais (espirométricos e pletismográficos), laboratoriais e estruturais não foram capazes de discriminar crianças e adolescentes com AGRT daqueles que alcançaram o controle da asma durante o seguimento. As principais comorbidades, incluindo sinusite e refluxo gastroesofágico, são muito comuns nestes pacientes, mas não diferenciaram significativamente os pacientes com AGRT.

As anormalidades estruturais mais importantes na tomografia torácica que caracterizam a doença obstrutiva das vias aéreas mais graves, como o padrão de mosaico, também não diferenciaram os pacientes com AGRT. O padrão inflamatório eosinofílico predominante é muito comum na asma grave pediátrica, mas as crianças que atingem o controle possuem maior taxa de eosinófilos do que AGRT. O pAQLQ e o ACT podem ser uma ferramenta útil para identificar os pacientes com AGRT.

ANEXO 1

**Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa –
CAPPesq da Diretoria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo**

919

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/02/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0650/10**, intitulado: **"FATORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS COM A ASMA GRAVE DE DIFÍCIL CONTROLE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"** apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **3ª versão**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Considerações do relator: Recomenda-se manter a opção de "risco baixo" no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresentado.

Pesquisador (a) Responsável: **Joaquim Carlos Rodrigues**

Pesquisador (a) Executante: **Miriam Cardoso Neves Eller**

CAPPesq, 04 de Fevereiro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....
 ..
 BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:.....
 TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Fatores clínicos e laboratoriais associados com a asma grave de difícil controle em crianças e adolescentes.**
2. PESQUISADOR : Dr. Joaquim Carlos Rodrigues
 UNIDADE DO HCFMUSP: PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA – INSTITUTO DA CRIANÇA.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 6 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

OBJETIVOS:

O objetivo deste estudo é identificar os fatores associados com o não controle da asma grave nas crianças e adolescentes em tratamento no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança- FMUSP.

PROCEDIMENTOS:

Coleta de sangue: será realizada coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço para análise laboratorial de fatores que podem afetar o controle da asma.

Espirometria: A espirometria é um exame indolor e rotineiro em todos os pacientes com asma. Durante esse teste a criança vai fazer uma série de sopros em um aparelho antes e após o uso do salbutamol spray no Laboratório de Prova de Função Pulmonar do Instituto da Criança. Este exame irá medir a capacidade respiratória da criança.

Teste alérgico: O Teste Alérgico é um exame simples e rápido, seu tempo de duração é de aproximadamente 20 minutos. São colocadas na pele do braço algumas gotas com substâncias que o indivíduo pode ser alérgico. Lancetas de plástico serão pressionadas superficialmente na pele em cima das gotas, podendo causar desconforto, mas sem causar sangramento. Após alguns minutos o médico irá ver quais substâncias causaram uma pequena reação alérgica na pele da criança.

Exames de imagem: Será realizada radiografia de tórax e tomografias de tórax e de seios da face com a menor radiação possível. Esses exames serão feitos para investigar sinusites e algumas alterações nos pulmões.

Avaliação do otorrinolaringologista: Os pacientes serão encaminhados para avaliação do otorrinolaringologista através de um exame chamado nasofibroscopia para investigação de alterações no nariz, adenóides e seios paranasais (por exemplo: sinusite). O exame é feito através de um fino aparelho flexível inserido no nariz do paciente com anestesia local em forma de gel, podendo causar leve desconforto.

Teste do escarro induzido: O exame do escarro será realizado após três inalações com uma solução salgada para induzir a tosse e a expectoração. Existe o risco de essas inalações causarem uma crise de broncoespasmo na criança, mas se isso ocorrer o teste será interrompido e o médico irá medicar o paciente imediatamente. Este exame será realizado para o melhor conhecimento da doença pelos médicos.

pHimpedânciometria: Os pacientes serão submetidos a pHimpedânciometria: exame realizado com fino aparelho capaz de medir a acidez do esôfago colocado através das narinas durante um período de internação de apenas 24 horas. Durante este período o acompanhante do paciente irá anotar os horários de alimentação, sintomas e posição da criança. Esse exame será realizado para pesquisa de refluxo gastroesofágico e posterior tratamento do paciente se necessário.

Broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia brônquica: A broncoscopia será realizada nos pacientes diagnosticados com asma grave resistente ao tratamento (AGRT) por meio de um aparelho chamado broncoscópio. O broncoscópio é um fino tubo flexível que será colocado dentro dos brônquios do paciente através das narinas possibilitando a visualização direta e coleta de material do pulmão para exames. O exame será realizado sob anestesia geral. O lavado broncoalveolar é feito através da colocação de soro fisiológico pré-aquecida nos brônquios e sua imediata retirada por aspiração. A biópsia brônquica é feita com uma pequena pinça que passa por dentro do aparelho da broncoscopia e retira um pequeno fragmento da parede do bronquio do pulmão para estudo. Apesar de ser um procedimento sabidamente seguro em crianças, existem alguns riscos como sangramento e pneumotórax (escape de ar de dentro do pulmão para dentro do tórax podendo comprimir o pulmão e prejudicando a respiração) e riscos decorrentes da anestesia como alteração do ritmo cardíaco e depressão da função respiratória. No momento do exame os médicos terão acesso a medicamentos e equipamentos se houver alguma emergência e se necessário, o paciente ficará internado no Instituto da Criança aos cuidados do médico responsável pela pesquisa. Este exame não será realizado em todos os pacientes, apenas naqueles com asma grave não controlada com tratamento proposto, para melhor conhecimento da doença.

BENEFÍCIOS:

Os benefícios deste estudo serão a identificação de fatores associados ao não controle da asma, possivelmente tratáveis, e ao melhor conhecimento da doença para busca de novas formas de tratamento.

GARANTIA DE ACESSO:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Joaquim C. Rodrigues que pode ser encontrado no Instituto da Criança HC-FMUSP. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

ANEXO 3

Protocolo ADC – Karina Vergani e Miriam Eller

Orientador : Dr Joaquim Carlos Rodrigues

VISITA 1

Data:

Pront.:

Nome:

Idade:

sexo:

1) HPMA

Idade início sintomas:

Idade do diagnóstico:

Início do tratamento:

Tratamento atual:

→Inalado:

→Oral:

Equipotência estimada dos corticoides inalatórios para adultos.*

Corticoides inalatórios	Dose diária, µg		
	Baixa	Média	Alta ^b
Budesonida	200-400	> 400-800	> 800-1.600
Dipropionato de beclometasona	200-500	> 500-1.000	> 1.000-2.000
Ciclesonida ^c	80-160	> 160-320	> 320-1.280
Furoato de mometasona ^c	200	≥ 400	> 800
Propionato de fluticasona	100-250	> 250-500	> 500-1.000

^aComparações baseadas em dados de eficácia. ^bPacientes em uso de altas doses, exceto por curtos períodos de tempo, devem ser encaminhados a especialista para considerar associações alternativas de drogas controladoras. As doses máximas recomendadas são arbitrárias, mas o uso prolongado está associado ao aumento do risco de efeitos sistêmicos. ^c Dose diária única.

Equipotência estimada dos corticoides inalatórios para crianças maiores de cinco anos.*

Corticoides inalatórios	Dose diária, µg		
	Baixa	Média	Alta ^b
Dipropionato de beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida nebulizada	250-500	> 500-1.000	> 1.000
Ciclesonida ^c	80-160	> 160-320	> 320-1.280
Furoato de mometasona ^c	100	≥ 200	≥ 400
Propionato de fluticasona	100-200	> 200-500	> 500

*Comparações baseadas em dados de eficácia. ^bPacientes em uso de altas doses, exceto por curtos períodos de tempo, devem ser encaminhados a especialista para considerar associações alternativas de drogas controladoras. As doses máximas recomendadas são arbitrárias, mas o uso prolongado está associado ao aumento do risco de efeitos sistêmicos. ^c Dose diária única.

Adaptado de Global Initiative for Asthma – GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2011 Apr 1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. [Adobe Acrobat document, 119p.] Available from: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf

Avaliação do controle clínico atual (preferencialmente nas últimas quatro semanas)			
Parâmetros	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois dos parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF ₁) ^{b,c}	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	
Avaliação dos riscos futuros (exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			
Características que estão associadas com aumento dos riscos de eventos adversos no futuro: mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, ^a admissão prévia em UTI, baixo VEF ₁ , exposição à fumaça do tabaco e necessidade de usar medicação em altas dosagens			

^aPor definição, uma exacerbação em qualquer semana é indicativa de asma não controlada. Qualquer exacerbação é indicativa da necessidade de revisão do tratamento de manutenção. ^bValores pré-broncodilatador sob o uso da medicação controladora atual. ^cNão aplicável na avaliação do controle da asma em crianças menores de cinco anos. Adaptado de Global Initiative for Asthma e Pedersen et al.^(1,2)

Sintomas Diurnos	Limitação das Atividades
☐ Nenhum ☐ ≤ 2x/semana ☐ >2x/semana	☐ Nenhuma ☐ Qualquer
Sintomas/despertares Noturnos	Necessidade Medicação Alívio

☐ Nenhum ☐ Qualquer	☐ Nenhuma ☐ ≤2x/semana ☐ >2x/semana
--	--

→ Visitas ao PS (último ano):

N=

→ Internações (último ano):

N=

→ Crise asma quase-fatal (IOT/UTI) no passado:

N=

→ Uso de corticóide oral contínuo, ou quase contínuo (>50% no ano):

☐ Sim

☐ Não

→ Sintomas nasais

☐ Sim

☐ Não

→ Sintomas RGE (pirose, epigastralgia, vômitos, dor abdominal)

☐ Sim

☐ Não

2) Exame Físico:

Peso:	E:	IMC:
SatO2 (AA):		
Rino:		
Oto:		
Oro:		
AP:		
AC:		
Abd:		
Pele:		

3) História Familiar

Asma→

Rinite Alérgica→

Dermatite Atópica→

Alergia Alimentar→

Tuberculose→

4) Ambiente

☐ Casa alvenaria ☐ Casa tijolo ☐ Apto ☐ Pensão

Quantas pessoas habitam na moradia?

Quantas pessoas dormem no mesmo quarto?

Fumante na casa? Quem?

Existe sinal de mofo na casa (paredes manchadas)?

Tem animais em casa? Quais?

Técnica inalatória: ☐ OK

Aderência: ☐ esquece > de 1x por semana

☐ esquece < de 1x por semana

FeNO:

Pletismografia:

ANEXO 4***Protocolo ADC – Karina Vergani e Miriam Eller***

Orientador : Dr Joaquim Carlos Rodrigues

VISITA 2

Data:

Pront.:

Nome:

Idade:

sexo:

Evolução:

Tratamento atual:

→Inalado:

→Oral:

Técnica inalatória: ☐ OK**Aderência:** ☐ esquece > de 1x por semana☐ esquece < de 1x por semana

Exames físico:

Exames:

1. Teste CI no suor

2. Teste sacarina:

3. PPD:

4. Prick test:

5. Hemograma:

6. IgE:

IgA:

, IgM:

, IgG:

7. Sorologia toxocaríase (se eosinófilos >500):

8. Alfa 1-antitripsina:

9. PPF:

10. Phmetria com impedânciometria:

11. TC tórax:

12. TC seios da face:

13. Avaliação otorrinolaringológica:

Comorbidades:

Conduta:

ANEXO 5***Protocolo ADC – Karina Vergani e Miriam Eller***

Orientador : Dr Joaquim Carlos Rodrigues

VISITA 3

Data:

Pront.:

Nome:

Idade:

sexo:

Evolução:

Tratamento atual:

→Inalado:

→Oral:

Técnica inalatória: ☐ OK**Aderência:** ☐ esquece > de 1x por semana☐ esquece < de 1x por semana

Exames físico:

Realizado escarro induzido: _____ Sim, _____ Não

FeNO:

Pletismografia:

Preenche critérios ATS/ERS: _____ Sim, _____ Não

ANEXO 6

Teste do Controle da Asma (ACT)

Nas últimas quatro semanas:

Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?

- ☐) Nenhuma vez
- ☐) Poucas vezes
- ☐) Algumas vezes
- ☐) Maioria das vezes
- ☐) Todo o tempo

Q2. Como está o controle da sua asma?

- ☐) Totalmente descontrolada
- ☐) Pobrementemente controlada
- ☐) Um pouco controlada
- ☐) Bem controlada
- ☐) Completamente controlada

Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?

- ☐) De jeito nenhum
- ☐) Uma ou duas vezes por semana
- ☐) Três a seis vezes por semana
- ☐) Uma vez ao dia
- ☐) Mais que uma vez ao dia

Q4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?

- ☐) De jeito nenhum
- ☐) Uma ou duas vezes
- ☐) Uma vez por semana
- ☐) Duas ou três noites por semana
- ☐) Quatro ou mais noites por semana

Q5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?

- ☐) De jeito nenhum
- ☐) Uma vez por semana ou menos
- ☐) Poucas vezes por semana
- ☐) Uma ou duas vezes por dia
- ☐) Três ou mais vezes por dia

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

ANEXO 7

**Instrumento padronizado pAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life
Questionnaire)**

Eu quero que você me conte o quanto sua asma te incomodou durante a última semana. Eu vou te dizer qual cartão você deve usar. Escolha o número que melhor descreve o quanto sua asma te incomodou durante a última semana.

1. O quanto sua asma te incomodou ao fazer **ATIVIDADES FÍSICAS** (como correr, nadar, praticar esportes, andar, subir ladeiras/morro ou escadas e andar de bicicleta) durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
2. O quanto sua asma te incomodou ao **CONVIVER COM ANIMAIS** (como brincar com animais de estimação ou tomar conta de animais, etc) durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
3. O quanto sua asma te incomodou ao fazer **ATIVIDADES COM SEUS AMIGOS E SUA FAMÍLIA** (como brincar na hora do recreio e fazer coisas com seus amigos e sua família) durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
4. O quanto sua **TOSSE** te incomodou na última semana? [CARTÃO AZUL]
5. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CHATEADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
6. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CANSADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
7. Com que frequência você se sentiu **PREOCUPADO/A OU ABORRECIDO/A** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
8. O quanto as **CRISES / ATAQUES DE ASMA** te incomodaram durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
9. Com que frequência sua asma fez você sentir **RAIVA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
10. O quanto o **CHIADO / CHIO NO PEITO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
11. Com que frequência sua asma fez você se sentir **MAL-HUMORADO/A, IRRITADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
12. O quanto o **APERTO NO SEU PEITO/PEITO TRANCADO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
13. Com que frequência você se sentiu **DIFERENTE DOS OUTROS OU EXCLUÍDO/A**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

- S 14. O quanto a **RESPIRAÇÃO CURTA** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 15. Com que frequência você se sentiu **CHATEADO/A POR NÃO CONSEGUIR ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 16. Com que frequência sua asma fez você **ACORDAR DURANTE A NOITE**, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- E 17. Com que frequência você **NÃO SE SENTIU À VONTADE** por causa de sua asma durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 18. Com que frequência você sentiu **FALTA DE AR** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- A 19. Com que frequência você achou que **NÃO CONSEGUIRIA ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 20. Com que frequência você **DORMIU MAL DURANTE A NOITE** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- E 21. Com que frequência você sentiu **MEDO POR CAUSA DE UMA CRISE DE ASMA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- A 22. Pense em todas as atividades que você fez durante a última semana. O quanto sua asma te incomodou enquanto fazia essas atividades? [CARTÃO AZUL]
- S 23. Com que frequência você teve dificuldades para **RESPIRAR FUNDO** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

CÓDIGO DE ÁREA:

- S = Sintomas
 A = Limitação nas atividades
 E = Função emocional

OPÇÕES DE RESPOSTA

CARTÃO VERDE

1. O TEMPO TODO
2. A MAIOR PARTE DO TEMPO
3. FREQUENTEMENTE
4. ALGUMAS VEZES
5. DE VEZ EM QUANDO
6. QUASE NUNCA
7. NUNCA

CARTÃO AZUL

1. EXTREMAMENTE INCOMODADO/A
2. MUITO INCOMODADO/A
3. BASTANTE INCOMODADO/A
4. MAIS OU MENOS INCOMODADO/A
5. UM POUCO INCOMODADO/A
6. QUASE NADA INCOMODADO/A
7. NEM UM POUCO INCOMODADO/A

ANEXO 8

Pesquisa ADC - Pneumologia Pediátrica / Instituto da Criança
FORMULÁRIO DE REGISTRO DO ESCARRO INDUZIDO

1. Nome:
2. Identificação:
3. Data:
4. Data de nascimento:
5. Peso (Kg):
6. Altura (cm):
7. Medicamentos nos últimos 30 dias:
8. Doenças respiratórias nos últimos 30 dias:
9. Doenças crônicas além de asma:
10. Espirometria: VEF1 (basal): (L)/ (%)
 Pós-salbutamol (pós-BD): (L)/ (%)
 20% queda: $\times 0,80 =$ (L): (%) $\times 0,85 =$ (%)
 VEF1 pós-indução: (L) / (%).
11. Indução escarro: ____:____(início) ____:____(término)
 Nebulizações: Duração: min VEF1: (%) CVF/VEF1:
 Duração: min VEF1: (%) CVF/VEF1:
 Duração: min VEF1: (%) CVF/VEF1:
 Duração: min VEF1: (%) CVF/VEF1:
 Tempo total de nebulizações: min
 Critérios de término do exame: () desistência da criança
 () queda persistente VEF1
 () tempo total de 20 min.

Sintomas durante e após a indução:

Observações:

Processamento do Escarro

Tipo: Espontâneo() Induzido ()
 Aparência: Mucóide () Purulenta () Muco-purulento ()
 Cor: incolor () branco() cinza() verde() amarelo () marrom ()
 vermelho()

Processo escarro

Número absoluto de células recuperadas:

Total contagem células: células/ml

Tempo do processamento:

Observador:

Contagem de células totais de escarro:

Viabilidade: %

Contaminação de células escamosas: %

Contagem diferencial

Neutrófilos: %

Eosinófilos: % grânulos livres pouco() mod() muito() apoptóticas
 %

Macrófagos: %

Linfócitos: %

Epitélio brônquico %

Observador: data:

Interpretação:

ANEXO 9

Processamento do Escarro

PREPARAÇÃO DO APARELHO.

- 1) colocar água no recipiente entre o nível mínimo e Maximo
- 2) colocar as traquéias
- 3) preparação da solução : soro a 20% coloca 4,5 ml de soro e 25,5 de água destilada pelo Vibiss
- 4) Caso seja outro nebulizador – fazer 1,5 ml soro a 20% e 8,5 ml de água destilada.

$$Ci \times V_i = C_f \times V_f$$

PROCESSAMENTO DO ESCARRO

- 1) Separar o escarro da saliva ,no tubo cônico de 12 ml
- 2) Resuspender o DTT com 1 ml de PBS
- 3) Diluir o DTT :
100 µl de DTT a 1% + 900 µl de PBS. Preparar ate 4X o volume de PBS em, relação ao escarro
Geralmente se coloca o dobro Ex: 1 ml de escarro – 2 mL de DTTc/PBS
- 4) Junte o DTT a 0,1% em PBS ao escarro puro
- 5) Agitar no vórtex
- 6) Banho Maria T=37°C e Tempo de 20 min
- 7) Filtrar o escarro com o filtro azul
- 8) centrifugar na centrifuga grande T= 4°C, 1800 RPM (= 790G) durante 10min
- 9) Separar o sobrenadante do botão celular (aspirar com a pipeta)
- 10) Resuspensão do que sobrar
- 11) congelar a -70°C o sobrenadante (ver interleucinas)
- 12) Resuspensão do botão celular com 1 ml de PBS puro

13) Contagem na camara de Neubauer _ 20µl da amostra + 20 µl do azul de tripano

14) Contagem total das células na camara

Cálculo = $L1+L2+L3+L4 \times 10^4$

$$\frac{\quad}{4}$$

$L1+L2+L3+L4 \times 1 \times 2 \times 10^4$

$$\frac{\quad}{4}$$

Observações : número **1** equivale ao PBS que suspendeu o botão celular

número **2** equivale a qtas partes vc coloca azul de tripano

Colocar o resultado na potencia 10^6

15) Pegar 2 tubinhos ependorfs

Tubo A- 200 µl da amostra e acrescentar 800 de PBS

Tubo B – 400 µl da amostra e 600 de PBS

Agitar no vórtex

16) Cytospin : Colocar 100 µl da amostra diluída em cada poço da cytopspin

Load :1 Programa , 450 velocidade , durante 6 min

17) Corante : 10 segundos no corante 1

10 segundos no corante 2

20 segundos no corante 3

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Global strategy for asthma management and prevention, 2012. Available in: <http://www.ginasthma.com>.
- 2) Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, Brackel HJ, van den Berg NJ, Caudri D et al Monitoring Childhood Asthma: web-based diaries and the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol* 2013, nov 28.
- 3) Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2012 Jan 25] Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>.
- 4) Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):24-31.
- 5) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*, v. 351, n. 9111, p. 1225-1232, Apr 1998.
- 6) Barreto LM, Ribeiro-Silva RC, Malta DC et al. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012) *Rev Bras Epidemiol* - PeNSE 2014; 106-115.
- 7) Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, Barranco P, Quirce S, Pérez-Francés C, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 76–88.
- 8) Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;272:121-32.
- 9) Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63: 1054–1060.
- 10) Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010;36(1):196–201.
- 11) McKenzie AS, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002; 57:915-20.

- 12) Bush A. Phenotype specific treatment of asthma in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: Suppl 93–101.
- 13) Sandrini, J. A. Aprendizado do uso do inalador dosimetrado após explicação por pneumologista. *J Pneumol* 2001; 27: 7-10.
- 14) La Scala CSK, Naspitz CK, Solé D. Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 81: 54-60.
- 15) Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817–825.
- 16) Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, Junior AD, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil, *J Bras Pneumol* 2010.
- 17) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. American Thoracic Society (ATS), Standardization of spirometry *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- 18) Clarke CW, Mitchell J, Nunn AJ, Pepys J Reproducibility of prick skin tests to five allergens. *Clin Allergy* 1982; 12: 1-8.
- 19) Tsuji DH, Braga NA, Sennes LU, Bobadana SC, Ching S, Comportamento da criança durante videonasofaringolaringoscopia: análise de 105 pacientes. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68:175-179.
- 20) Chatkin J.M., Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonieto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol*, 2006; 32(4):277-83.
- 21) Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM et al Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. *Pediatrics*; 2013; 132 (1).
- 22) Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassal E, Liptak G, Mazur L et al Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009.

- 23) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Addock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 343–73.
- 24) Bush A, Fleming L, Saglani S Invited Review Series: Seeking Innovative Solutions in severe asthma. *Respirology* 2017 doi:10.1111/resp.13085.
- 25) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, Enright P, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-43.
- 26) Stocks J, Quanjer P H. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 1995; 8: 492-506.
- 27) Bussamra MH, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues JC. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest* 2005;127(2):530-5.
- 28) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5): 602-615.
- 29) Mattar et al Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis, *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):109-114.
- 30) Adde FV; Rozov, T. Teste de sacarina em crianças / The saccharin test (ST) in children. *J Pneumol*, v. 23(2), p. 66-70, 1997.
- 31) Palomino A L, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes MPT, Rodrigues JC Induced sputum in children and adolescents with asthma: safety, clinical applicability and inflammatory cells aspects in stable patients and during exacerbation. *J Pediatr* 2005; 81: 216-24.
- 32) Pizzichini E., Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and

validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;154: 308-17.

33) Lex C, Payne DN, Li AM, Zacharasiewicz A, Wilson NM, Hansel T, Bush A. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:318–324.

34) Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Ragamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax* 2012; 67:675-681.

35) Bangert B. A. Imaging of paranasal sinus disease. *Pediatr Clin North Am*, v. 44, n. 3, p. 681-699, Jun 1997.

36) Mousa H, Machado R, Orsi M, Chao CS, Alhajj T, Alhajj M et al. Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH (MII-pH): Multicenter report of normal values from 117 children. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16:400.

37) Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650-8.

38) Andrade WCC, Lasmar LMLBF, Ricci CAT, Camargos PAM, Cruz AA. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulmonary Medicine* 2015; 15:36.

39) Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts *Eur Resp J* 2015; 46: 1322-1333.

40) Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heizmann-Filho JP, Souza RG, Vargas MHM et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol* 2015;41(4):343-350.

41) de Benedictis FM, Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children *Archives of Disease in Childhood* Published Online First: 07 September 2017.