Regina Maria de Carvalho Pinto

**Caracterização clínica e inflamatória de pacientes
portadores de asma grave controlada e não
controlada e resposta ao acompanhamento
sistemático e tratamento padronizado**

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

Programa de: Pneumologia

Orientador: Dr Rafael Stelmach

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho-Pinto, Regina Maria de

Caracterização clínica e inflamatória de pacientes portadores de asma grave controlada e não controlada e resposta ao acompanhamento sistemático e tratamento padronizado / Regina Maria de Carvalho Pinto. -- São Paulo, 2010.

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

Orientador: Rafael Stelmach.

Descritores: 1.Asma 2.Características 3.Controle 4.Testes de função respiratória
5.Escarro 6.Óxido nítrico 7.Qualidade de vida relacionada à saúde 8.Ansiedade
9.Depressão

USP/FM/DBD-311/10

DEDICATÓRIA

A meus pais

pela minha formação

Ao Alberto e Carolina pelo amor, paciência e
incentivo durante a elaboração deste trabalho

Ao Dr. Rafael Stelmach, meu orientador e amigo, pelo incentivo, confiança, entusiasmo incansável, paciência inesgotável e presença constante durante a elaboração deste trabalho, mostrou-me que as adversidades na vida podem ser vencidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco S. Vargas, Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade que me proporcionou para realizar a minha complementação científica neste serviço de excelência.

Ao Prof. Dr. Mário Terra Filho, Coordenador da Pós Graduação da Pneumologia, que participou diretamente dos primeiros passos da minha formação como pneumologista e que me recebeu no retorno a esta casa, possibilitando o meu amadurecimento científico.

Ao Prof. Dr. Alberto Cukier, meu primeiro orientador, amigo e “mano”, agradeço pela confiança, pelos ensinamentos e palavras encorajadoras. Sempre incentivou o meu crescimento científico e me proporcionou oportunidades ímpares nesta trajetória.

Ao Prof Dr Klaus F Rabe pela valiosa contribuição na elaboração deste trabalho.

À Luciene Angelini, sempre colaborativa e disponível para ajudar, demonstrando desenvoltura, carinho e competência profissional no atendimento dos pacientes deste estudo.

À Daiane Oliveira Santos, colaborativa, exercendo suas atividades com competência profissional e permitindo o meu aprendizado em relação ao trabalho multidisciplinar.

Beatriz Manguiera Saraiva

Dra Carla Bisa

Dra Carmem Fujita

Dra Claudia Cristina de Sá

Dr Cláudio L. Hashimoto

Profª Dra Eloísa Maria M S Gebrim

Fabiane Polisel

Francine Maria de Almeida

Dr Frederico Arrabal Fernandes

Dr João Marcos Salge

Dra Julie Mari Abe

Profª Dra Leila Antonangelo

Dr Marcelo Vivolo Aun

Dr Marcelo Gervilla Gregório

Profª Dra Marisa Dolhnikoff

Milena M P Acencio

Prof Dr Milton de Arruda Martins

Neide Suzzane Carvalho

Prof Dr Pedro Francisco Giavina-Bianchi Junior

Priscila Batista de Souza

Profª DraThais Mauad

Prof Dr Tomas Navarro Rodriguez

Dr Ubiratan de Paula Santos

Dra Viviane Rossi Figueiredo

A toda a Equipe da Pneumologia da FMUSP, médicos, residentes, preceptores, fisioterapeutas e farmacêuticos, secretários e assistentes pelo companheirismo.

E a todos que direta ou indiretamente colaboraram com a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas, figuras e quadros

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
2.1 Objetivo principal.....	6
2.2 Objetivos secundários.....	6
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Definição de Asma Grave.....	8
3.2 Asma Grave no Brasil.....	10
3.3 Conceito de Controle vs Gravidade.....	11
3.4 Adesão ao tratamento.....	12
3.5 Fenótipos de asma grave.....	14
3.5.1 Fenótipos inflamatórios.....	14
3.5.1.1 Escarro Induzido.....	15
3.5.1.2 Óxido nítrico exalado.....	16
3.5.2 Fenótipos clínicos.....	17
3.5.2.1 Idade de início.....	17
3.5.2.2 Limitação crônica ao fluxo aéreo.....	19
3.5.2.3 Asma dependente ou resistente a corticóides.....	19

3.5.3 Fenótipos e suas implicações com o tratamento.....	20
3.6 Avaliação sistemática da asma grave não controlada.....	21
4. MÉTODOS.....	25
4.1 Casuística.....	26
4.2 Critérios de inclusão.....	26
4.3 Critérios de exclusão.....	27
4.4 Delineamento do estudo.....	27
4.4.1 Procedimentos.....	29
4.4.1.1 Visita de Seleção: semana 0 (S0)....	29
4.4.1.2 Visita de Inclusão: semana 2 (S2).....	30
4.4.1.3 Visita de Acompanhamento: semana 4 (S4).....	32
4.4.1.4 Visita de Acompanhamento: semana 8 (S8) e 12 (S12).....	32
4.4.1.5 Visita Final: semana 14 (S14).....	33
4.5 Exames complementares para avaliação de comorbidades.....	34
4.5.1 Tomografia Computadorizada de Seios da Face.....	34
4.5.2 pHmetria esofágica de 24 horas	35
4.5.3 Nasolaringofibrosopia.....	36
4.6 Instrumentos aplicados para medida do controle clínico da asma.....	37
4.7 Diário de sintomas.....	38
4.8 Adesão ao tratamento.....	39
4.8.1 Adesão à medicação inalatória.....	39
4.8.2 Adesão ao corticosteróide oral.....	39
4.8.2.1 Dosagem de cortisol.....	39
4.8.2.2 Presença do fármaco no plasma (Prednisona/Prednisolona)...	40

4.8.2.2.1 Preparo das soluções de estoque e soluções padrão.....	40
4.9 Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde.....	42
4.10 Avaliação de Ansiedade e Depressão.....	42
4.11 Função Pulmonar.....	43
4.12 Detecção do consumo de tabaco.....	44
4.13 Atopia.....	44
4.14 Escarro Induzido.....	45
4.15 Óxido Nítrico exalado.....	46
4.16 Exacerbações.....	46
4.17 Análise Estatística.....	47
5. RESULTADOS.....	48
6. DISCUSSÃO.....	76
7. CONCLUSÕES.....	99
8. ANEXOS.....	102
9. REFERENCIAS.....	176

LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ: Questionário de Controle da Asma (*Asthma Control Questionnaire*)

ACT: Teste de Controle da Asma (*Asthma Control Test*)

BDI: Inventário de depressão de Beck

CI: Corticosteróide inalatório

CO: Corticosteróide oral

COex: Monóxido de Carbono Exalado

CPT: Capacidade Pulmonar Total

CTC: Contagem total de células

DS: Diário de sintomas

D_{LCO}: Difusão de Monóxido de Carbono

EOT:Entubação orotraqueal

EØ: Eosinófilos no escarro induzido

EOS+: Eosinofílico positivo

EOS -: Eosinofílico negativo

FeNO: Óxido nítrico exalado

GC: grupo controlado

GNC: grupo não controlado

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Performance

IMC: Índice de Massa Corpórea

IgE: Imunoglobulina E

NAC: Número absoluto de células

PEF: Pico Expiratório de Fluxo

QVRS: Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Raw: Resistencia das Vias Aéreas

SF-36: *Questionnaire, Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey*

SGRQ: *St George's Respiratory Questionnaire*

TC: Total de células

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

VR: Volume Residual

VR/CPT: Relação do Volume Residual / Capacidade Pulmonar Total

LISTA DE SIMBOLOS

μg: micrograma

kg: quilograma

kg/m² : quilograma por metro quadrado

> : maior que

< : menor

cels: células

L: litros

ml: mililitro

n: número

ppb: partes por bilhão

ppm: partes por milhão

%: porcentagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delineamento do estudo.....	28
Figura 2. Diagrama dos pacientes em cada categoria.....	50
Figura 3. Comparação do comportamento evolutivo do escore de ACQ, no GNC e GC durante o tratamento padronizado.....	61
Figura 4. Porcentagem de pacientes com ACQ < 1,57 no GNC e GC durante o protocolo sistemático.....	62
Figura 5. Porcentagem de pacientes com ACT ≥ 20 pontos no GNC e GC durante o protocolo sistemático.....	63
Figura 6. Comparação do comportamento evolutivo dos eosinófilos (%) no escarro induzido, entre o GNC e GC, durante o tratamento padronizado.....	66
Figura 7. Porcentagem de pacientes com eosinófilos < 3% no GNC e GC, durante o tratamento padronizado.....	67
Figura 8. Comparação do comportamento evolutivo do FeNO (ppb) entre o GNC e GC, durante o tratamento padronizado.....	68
Figura 9. Porcentagem de pacientes com prednisona e/ou prednisolona sérica, no GNC e GC.....	70
Figura 10. Porcentagem de pacientes que apresentaram exacerbação durante o protocolo sistemático com tratamento padronizado, no GNC e GC.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais do GNC e GC.....	52
Tabela 2. Utilização do sistema de saúde no GNC e G, antes do tratamento padronizado.....	56
Tabela 3. Comorbidades e fatores agravantes no GNC e GC.....	56
Tabela 4. Comparação do escore de ACQ e ACT, medicação de resgate (dose/dia) e dias livres de sintomas (%), entre o GNC e GC, durante protocolo sistemático.....	59
Tabela 5. Parâmetros de função pulmonar entre o GNC e GC.....	60
Tabela 6. Comparação do comportamento evolutivo da celularidade do escarro induzido e FeNO durante o período de tratamento no GNC e GC.....	65
Tabela 7. Escore de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), avaliada pelo SGRQ e SF-36, no GNC e GC, na condição basal (S2) e após tratamento padronizado (S14).....	73
Tabela 8. Correlação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), através do SGRQ e SF-36, com os escores de controle (ACQ e ACT), no GNC e GC, na S14.....	75
Tabela 9. Escore de ansiedade (IDATE) e depressão (BDI) e porcentagem de pacientes com ansiedade e depressão moderada e grave no GNC e GC, na S2 e S14.....	76
Tabela 10. Correlação dos escores de qualidade de vida relacionada saúde, através do SGRQ e SF-36, com os escores de IDATE e BDI, no GNC e GC, após o tratamento (S14).....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Profissão e tempo de afastamento das atividades laborativas no GNC.....	54
--	----

Quadro 2: Profissão e tempo de afastamento das atividades laborativas no GC.....	55
---	----

Carvalho-Pinto RM. *Caracterização clínica e inflamatória de pacientes portadores de asma grave controlada e não controlada e resposta ao acompanhamento sistemático e tratamento padronizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO: Existem dúvidas e controvérsias em relação à falta de controle clínico dos pacientes portadores de asma grave. Neste estudo avaliamos a proporção de asmáticos graves que atingem o controle com seguimento supervisionado e tratamento padronizado. Comparamos a inflamação das vias aéreas através do escarro induzido e do óxido nítrico exalado em pacientes que atingem o controle da asma em comparação aos não controlados. Avaliamos também o impacto do controle sobre o estado de saúde e comparamos o comportamento psicossocial (ansiedade e depressão) entre os pacientes controlados e não controlados. **MÉTODOS:** Os pacientes foram selecionados no ambulatório de asma da Pneumologia porque apresentavam asma grave não controlada apesar de tratamento de acordo com as diretrizes de tratamento da asma. Avaliamos as características clínicas, funcionais, inflamatórias, controle da asma, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão, na condição basal, após as 2 semanas de corticosteróide oral e ao final do tratamento otimizado por via inalatória. **RESULTADOS:** Cento e vinte e oito pacientes foram elegíveis, 74 incluídos e 54 completaram o protocolo. Destes, 36 (66,7%) pacientes foram classificados em grupo não controlado e 18 (33,3%) controlados. Na inclusão, o grupo que não se controlou apresentou mais mulheres, maior porcentagem de ex-tabagistas, menor porcentagem de dias livres de sintomas e maior porcentagem de mulheres com piora da asma no período menstrual. Os pacientes dos dois grupos apresentavam alta utilização do sistema de saúde e várias comorbidades. Após o tratamento padronizado, não se observou diferença nos parâmetros de função pulmonar, escarro induzido e óxido nítrico exalado entre os grupos. No grupo não controlado, o curso de corticosteróide oral promoveu redução significativa dos eosinófilos no escarro induzido, mas com aumento destes após a retirada da medicação oral, embora sem significância estatística. O óxido nítrico exalado não se alterou com o tratamento, mantendo-se normal nos dois grupos durante todo o acompanhamento. Os pacientes apresentavam baixa qualidade de vida relacionada à saúde, com melhora significativa nos dois grupos. Observamos alta porcentagem de pacientes com ansiedade moderada, que não se alterou com o tratamento da asma. **CONCLUSÕES:** Pacientes com asma grave não controlada podem atingir o controle clínico quando submetidos à intervenção proposta. Mas 2/3 dos nossos pacientes não atingiram o controle. Apresentaram características semelhantes aos de outras coortes internacionais, grande utilização dos recursos da saúde e baixa qualidade de vida relacionada à saúde. A inflamação eosinofílica responde ao uso de corticosteróide oral. O óxido nítrico exalado pode estar normal em pacientes com asma grave e inflamação eosinofílica persistente. A intervenção proposta melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde nestes pacientes, mas não apresentou impacto na ansiedade.

Descritores: Asma, Características, Controle, Testes de função respiratória, Escarro, Óxido nítrico, Qualidade de vida relacionada à saúde, Ansiedade, Depressão.

Carvalho-Pinto RM. *Clinical and inflammatory characterization of controlled and non-controlled severe asthma patients and the response to a systematic follow-up and standardized treatment* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUCTION: There are doubts and open questions about low achieve control in severe asthma patients. In this study we evaluated the proportion of severe asthmatics who achieve control status after a systematic follow-up protocol and standardized treatment. We compared airway inflammation according to induced sputum and exhaled nitric oxide in controlled and non-controlled patients. We also evaluated the impact of control status on health related quality of life and compared the psychosocial behavior (anxiety and depression) between groups. **METHODS:** Patients were selected on outpatient asthma clinic of Pulmonary Division. They had severe asthma and underwent a systematic follow-up protocol with standardized treatment. We evaluated clinical, functional and inflammatory characteristics, asthma control, health related quality of life and anxiety and depression symptoms in baseline, after two weeks of oral corticosteroid and at the end of the follow-up, with inhaled corticosteroid plus long acting beta 2 agonist. **RESULTS:** One hundred and twenty eight patients were eligible, 74 included and 54 completed the follow-up period. Among this, 36 (66.7%) patients were classified as non-controlled and 18 (33.3%) controlled. At the inclusion non-controlled group had significantly higher female and ex-smokers prevalence, less percentage of days free of symptoms and higher frequency of females with menstrual worsening of asthma symptoms. Both groups had high health care use and several comorbidities. There was not any significant difference in pulmonary function, induced sputum and exhaled nitric oxide between the two groups after standardized treatment. Induced sputum eosinophils had a significant reduction after oral corticosteroid trial in non-controlled patients but there was impairment after oral steroid withdrawn, but without statistic significance. Exhaled nitric oxide did not change with treatment and was normal in both groups during the follow-up period. Patients had low health related quality of life but with significant improvement on two groups. We observed high prevalence of patients with moderate anxiety which did not change with asthma treatment. **CONCLUSION:** Non-controlled severe asthma patients can achieve clinical control after proposed standardized protocol. But 2/3 of our patients did not achieve clinical control. Our patients share characteristics with others international cohorts, had high health care utilization and low health related quality of life. Induced sputum eosinophilia showed an improvement after oral corticosteroid trial. Exhaled nitric oxide may be normal in severe asthmatics with persistent eosinophilc inflammation. There was an improvement on health related quality of life with asthma treatment but no change was observed on anxiety.

Descriptors: Asthma, Characteristics, Control, Respiratory function tests, Sputum, Nitric oxide, Health related quality of life, Anxiety, Depression.

1 INTRODUÇÃO

As últimas décadas testemunharam mudanças radicais na conceituação e no tratamento da asma em decorrência da definição de que a mesma é uma doença inflamatória. Com esta base fisiopatológica, o tratamento, antes centrado nos broncodilatadores, passou a ser baseado em antiinflamatórios, notadamente o corticosteróide inalado. Como consequência, os pacientes com asma persistente obtiveram melhor evolução tanto de sintomas como de função pulmonar, refletindo em redução na procura pelos serviços de emergência e no número de internações.

Apesar deste panorama positivo, nos últimos anos o foco voltou-se para a compreensão dos motivos pelos quais, mesmo dispondo de um tratamento eficaz, uma parcela dos asmáticos mantém um controle inadequado de sua doença. Reconhece-se que a subutilização da medicação^(1,2) é um dos principais fatores relacionados ao não controle da asma. Dados obtidos em diferentes continentes dão conta que apenas 9 a 26% dos pacientes com asma persistente fazem uso de medicação antiinflamatória⁽¹⁾. O baixo nível sociocultural e o desemprego são importantes fatores para essa baixa taxa de adesão às diretrizes^(3,4,5,6).

Dados obtidos por Salto et al.⁽⁷⁾ confirmam esta realidade no nosso meio, ao constatarem um aumento da mortalidade por asma em São Paulo, relacionando este incremento à subutilização de medicação antiinflamatória. Dados nacionais coletados retrospectivamente com familiares próximos de pacientes submetidos à necrópsias por asma fatal demonstraram que

somente 12,3% estavam recebendo tratamento com corticosteróide inalado⁽⁸⁾.

Essa falta de controle da asma constitui importante sobrecarga ao sistema de saúde em nosso país. Os custos relacionados a 275.000 hospitalizações em 2007 em decorrência de exacerbações graves de asma atingem valores de R\$ 99 milhões, correspondendo aos custos de 1,3% das hospitalizações anuais e o quarto custo relacionado a uma única doença⁽⁹⁾.

Por outro lado, estudos nacionais envolvendo asmáticos demonstram que o tratamento adequado de pacientes com asma não controlada, especialmente quando estes participam de programas de controle, com distribuição de medicação sem custos, resultam em redução significativa de utilização dos recursos da saúde. Observou-se redução de 85% das consultas na emergência⁽¹⁰⁾, acima de 80% das hospitalizações^(10,11), além da redução de 67% na necessidade de uso de corticosteróide oral⁽¹⁰⁾.

Entretanto, entre a população de asmáticos observa-se um subgrupo de pacientes que mantém a asma não controlada, apesar de corretamente diagnosticados, convenientemente tratados e aderentes à terapêutica. Esse subgrupo com asma grave apresenta morbidade significativa, com consequências sobre sua qualidade de vida e de seus familiares. Embora representando entre 5% a 10% da população de asmáticos, são responsáveis pela utilização desproporcional da maior parcela dos recursos financeiros, gerando um alto custo direto e indireto da doença⁽¹²⁾.

No Brasil não existem dados consistentes em relação à prevalência de asma grave. Essa deficiência de informação provavelmente está

relacionada à falta de programas bem estabelecidos de manejo da doença, bem como pela disponibilidade ainda insuficiente de medicação gratuita para as camadas sociais de menor poder aquisitivo.

Na rotina do nosso ambulatório avaliamos pacientes portadores de asma grave, que apesar de tratados de acordo com as diretrizes de asma, não obtêm o controle clínico. Entretanto, não dispomos de informações sistematizadas deste grupo de pacientes. Questionamentos frequentes nortearam o manejo destes pacientes no que se refere à possibilidade de obtenção de controle da asma. Nossa hipótese inicial foi de que 2/3 dos pacientes, após a instituição de um protocolo sistemático de seguimento supervisionado, com tratamento padronizado e adesão ao tratamento proposto, atingiria o controle clínico. A identificação de um grupo não controlado, pós protocolo, nos permitiria estudar as características e os fatores associados à falta de controle, bem como o seu impacto na qualidade de vida e o comportamento psicossocial destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- - Avaliar a proporção de pacientes com asma grave que atingem o controle com seguimento supervisionado e tratamento padronizado.

2.2 Objetivos secundários

- - Comparar o comportamento evolutivo da inflamação das vias aéreas medida pela celularidade do escarro induzido e pelo óxido nítrico exalado (FeNO) em pacientes que atingem o controle da asma em comparação aos não controlados.
- - Avaliar o impacto do controle da asma sobre o estado de saúde.
- - Comparar o comportamento psicossocial avaliado por questionários de ansiedade e depressão entre os pacientes controlados e não controlados

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição de Asma Grave

Os pacientes com asma grave representam uma pequena parcela de doentes, correspondendo de 5% a 10 % dos asmáticos. Assim sendo, há a necessidade de identificação destes para que seja possível a comparação de subpopulações e determinação de suas semelhanças, diferenças e características peculiares. Para que este objetivo seja alcançado tornou-se necessária a padronização de uma definição de asma grave para permitir a uniformização do diagnóstico e conseqüentemente, a comparação dos resultados dos diversos estudos conduzidos com esse subgrupo de asmáticos.

As diretrizes do *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) ⁽¹³⁾ e da *Global Initiative for Asthma* (GINA) ⁽¹⁴⁾ avaliam a gravidade da doença com base nos sintomas noturnos, uso de beta₂ agonista de curta ação, frequência de exacerbações que afetam as atividades diárias e parâmetros de função pulmonar. Nessa avaliação é conferida a mesma importância para elementos subjetivos (sintomas relatados pelos pacientes) e objetivos (medidas de função pulmonar). Entretanto, alguns estudos demonstram que pode haver pouca correlação entre sintomas respiratórios e medidas de obstrução do fluxo aéreo como a determinação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ^(15,16).

Em 2000, a *American Thoracic Society* (ATS)⁽¹⁷⁾ delineou diretrizes para definição da asma grave, determinando uma combinação de critérios maiores e menores com o objetivo de permitir a identificação de pacientes com controle inadequado da asma, apesar de tratamento preconizado com corticosteróide. Foi desenvolvida a partir de consenso e nesta época não foi avaliada do ponto de vista prospectivo. Segundo esta definição, os pacientes com asma grave devem preencher um ou dois critérios maiores e pelo menos dois dos sete critérios menores.

Já no estudo *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens* (TENOR)⁽¹⁸⁾ foi utilizada a combinação de dois métodos para avaliar a gravidade da asma (os critérios pré estabelecidos do NAEPP associado à avaliação do médico participante). Este critério permitiu a identificação dos asmáticos graves entre os pacientes com os maiores índices de utilização do sistema de saúde.

Em 2007, o resultado publicado pelo grupo de pesquisa do *Severe Asthma Research Program* (SARP)⁽¹⁹⁾, aplicando a definição de asma grave proposta pela ATS ⁽¹⁷⁾, permitiu a realização de uma avaliação prospectiva da importância dos diferentes componentes individualizados desta definição.

Neste cenário, a observação de que a asma grave é uma doença heterogênea, com manifestações variáveis, estimulou novas linhas de pesquisas que se voltaram para a caracterização dos fatores relacionados a este subgrupo de pacientes^(18,20,21). Dentro deste contexto, estudos de coortes internacionais^(18,19,21) contribuíram para uma melhor caracterização desta população e salientam fatores como atopia, idade de início da doença,

duração da asma e comorbidades^(18,19,21,22) como alguns dos fatores determinantes dos diferentes fenótipos observados na asma grave.

3.2 Asma Grave no Brasil

Dispomos de poucos estudos nacionais referentes à asma grave. Alguns investigam os fatores associados à asma de difícil controle ⁽²⁾ enquanto outros avaliam dados retrospectivos determinando fenótipos clínicos⁽²³⁾. Recentemente foram mostrados resultados promissores no custo benefício⁽²⁴⁾ relacionados à redução na utilização dos recursos da saúde, em asmáticos graves participantes de um programa de acompanhamento com acesso gratuito à medicação^(10,11). Um estudo nacional demonstra a caracterização inflamatória, através da análise do escarro induzido, de pacientes incluídos no programa de medicação para tratamento de manutenção da asma⁽²⁵⁾ e outro apresenta um subgrupo de asmáticos⁽²⁶⁾, mas ambos não relatam a dose de corticosteróide utilizada quando da avaliação inflamatória.

A caracterização clínica, funcional e inflamatória dos asmáticos graves em nosso país tem importância, uma vez que se conhece a interferência de fatores genéticos e ambientais na expressão da doença. Especula-se, portanto, que em decorrência de diferenças relacionadas a esses fatores, a população de asmáticos graves brasileiros poderia apresentar características peculiares e fenótipos com características diferentes ou ainda, outros fenótipos além dos já descritos nas coortes da Europa⁽²¹⁾ e da América do Norte⁽¹⁹⁾.

3.3 Conceito de Controle vs. Gravidade

O controle da asma pode ser obtido na grande maioria dos pacientes com o tratamento preconizado pelas diversas diretrizes, que enfatiza a importância da redução da inflamação associada à asma persistente^(14,27). Entretanto, os estudos mostram que tanto na América Latina quanto na Europa, as taxas de controle atingem aproximadamente 2,6% e 5% dos asmáticos, respectivamente^(28,29). Os aspectos relativos às baixas taxas de controle estão em parte relacionados à baixa adesão ao tratamento de manutenção. Entretanto, provavelmente existam fatores decorrentes das características da própria doença que atuem, interferindo na obtenção do controle. Os mecanismos relacionados a esta falta de controle são, até o momento, parcialmente compreendidos^(18,21,30,31,32).

O conceito de gravidade e controle tem papel de destaque para a avaliação do paciente e apresenta implicações na determinação do esquema terapêutico. Recentemente os aspectos relativos aos conceitos de gravidade e controle da asma relacionados os fenótipos e ao risco futuro foi discutido pelos pesquisadores com o objetivo de sua padronização. O controle refere-se à redução ou a ausência das manifestações da asma em decorrência do tratamento instituído e pode ser avaliado por parâmetros clínicos (sintomas, medicação de resgate e função pulmonar) e pelo risco futuro (exacerbações e declínio da função pulmonar). A gravidade tem relação com a quantidade de medicação necessária para obtenção do controle, ou seja, está relacionada ao tratamento^(33,34).

3.4 Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento representa um desafio no manejo da asma. No Brasil, dados apontam que somente 52% dos asmáticos moderado-graves utilizavam a medicação prescrita da forma adequada⁽³⁵⁾. Resultados semelhantes são observados em estudos internacionais que reportam aderência de aproximadamente 50% dos pacientes⁽³⁶⁾. A maior taxa de adesão no estudo nacional foi observada em pacientes com asma grave, atingindo 63,9%⁽³⁵⁾, mas dados recentes demonstram taxas que atingem os 83,8%, em asmáticos graves, acompanhados e monitorados em um serviço público de referência, com fornecimento gratuito de medicamentos e atendimento multidisciplinar⁽³⁷⁾. Apesar destas taxas otimistas, deve-se salientar que pacientes com asma grave podem apresentar maiores riscos de não adesão ao tratamento proposto quando comparados aqueles com asma de menor gravidade⁽³⁸⁾.

Estudos relatam falta de aderência em 50% dos pacientes com prescrição de uso crônico de corticosteróide oral⁽³¹⁾. Ausência de supressão do cortisol, associada à falta de controle da asma, em pacientes em uso de corticosteróide oral ou altas doses de corticosteróide inalado, pode indicar falta de aderência⁽³⁹⁾.

Dados recentes ressaltam a importância da utilização de medidas objetivas de aderência, constatando que 35% dos pacientes com asma

grave utilizavam menos do que 50% da dose da medicação inalada prescrita, 88% admitiram falta de aderência ao corticosteróide inalado após negação inicial e 45% não utilizavam o corticosteróide oral de acordo com a prescrição⁽⁴⁰⁾.

Vários métodos podem ser utilizados para avaliar a adesão e incluem: julgamento clínico, relato do paciente e de seus familiares, contagem de cápsulas, pesagem de dispositivos em “spray”, registro e controle da dispensação da medicação, dosadores eletrônicos e monitoramento bioquímico⁽⁴¹⁾.

Em nosso meio, uma parcela significativa dos pacientes, especialmente os de baixa renda, não tem acesso amplo à corticoterapia inalada para o tratamento da asma o que sem dúvida, compromete as taxas de adesão ao tratamento. A partir de 2004, com a instituição do Programa de Medicamentos Especiais do Ministério da Saúde (Portaria Complementar SAS/MS nº12, de dezembro de 2002), foi regulamentada a distribuição gratuita de medicação para os pacientes portadores de asma grave. Essa iniciativa permitiu garantir a medicação antiinflamatória e, assim, reduzir a não aderência relacionada a fatores econômicos. O acesso à medicação e a aderência ao tratamento preconizado são condições mínimas requeridas para se estabelecer um seguimento sistemático permitindo a identificação de pacientes com asma grave de difícil controle.

3.5 Fenótipos de asma grave

O reconhecimento de que a asma é uma síndrome com manifestações clínicas, fisiológicas e patológicas variáveis suscitaram no questionamento da possibilidade de que a mesma possa não constituir uma doença única ou ainda representar diferentes doenças distintas entre si. Neste contexto vários autores passaram a discutir sobre os fenótipos da asma estimulando novas linhas de pesquisa com o objetivo de caracterizar os fatores relacionados a estes pacientes^(18,20,21).

Apesar da existência de diversos estudos sobre a caracterização dos fenótipos da asma, não há um consenso de quantos fenótipos existem. Estes são caracterizados a partir de fatores que podem se sobrepor como demográficos, funcionais, inflamatórios, patológicos e clínicos, cujas características poderiam influenciar a evolução e a resposta ao tratamento.

3.5.1 Fenótipos inflamatórios

A existência do conceito de fenótipos inflamatórios emerge a partir de estudos englobando asmáticos graves, cujos resultados sugerem que o infiltrado inflamatório clássico de linfócitos Th2, eosinófilos e basófilos, comumente presente nos asmáticos leves, não é o mesmo encontrado em pacientes com uma doença mais grave^(42,43). Tais observações convergiram então para o conceito da existência de diferentes fenótipos inflamatórios na asma grave.

O processo inflamatório pode ser avaliado através de métodos não invasivos como o escarro induzido (EI) e o óxido nítrico exalado (FeNO) e invasivos, como a biópsia endobronquica.

3.5.1.1 Escarro Induzido

A asma é tipicamente associada à presença de inflamação eosinofílica nas vias aéreas, embora, aproximadamente 10% a 20% dos asmáticos sintomáticos apresentem escarro com eosinófilos dentro dos valores normais^(44,45).

Estudos utilizam os eosinófilos no escarro induzido para diferenciar os grupos com inflamação eosinofílica ($\geq 3\%$) e sem inflamação eosinofílica ($< 3\%$)^(44,45,46). Embora não sejam unânimes com relação ao ponto de corte a ser adotado, a escolha de 3% baseia-se no fato de que este valor corresponde a dois desvios padrão em relação aos valores normais^(44,45). A importância da avaliação do padrão da inflamação das vias aéreas reside no fato de que já se conhece o efeito benéfico dos corticóides na redução da inflamação eosinofílica^(47,48) e, portanto, pacientes com essas características inflamatórias, irão se beneficiar do tratamento com os corticosteróides^(49, 50,51).

Entre os asmáticos graves, o fenótipo eosinofílico constitui um subgrupo de pacientes com eosinófilos aumentados no escarro induzido. Estes representam os típicos asmáticos, frequentemente associados à atopia e cuja persistência de eosinófilos pode indicar terapia inadequada⁽⁵²⁾.

Entretanto, alguns estudos reportam que os eosinófilos no escarro podem persistir aumentados em alguns subgrupos de asmáticos graves, apesar do uso de altas doses de corticosteróide inalado ou oral^(53,54).

Por outro lado, a ausência de eosinófilos no escarro também pode ser observada em pacientes asmáticos de qualquer gravidade. A característica não eosinofílica na asma grave está relacionada a diferenças clínicas importantes na história natural da asma e na resposta ao tratamento^(21, 52). Entretanto, ainda permanecem questionamentos acerca da possibilidade de que este padrão, com predomínio de neutrófilos no escarro induzido, possa representar um fenótipo com características clínicas e patológicas distintas⁽⁵²⁾. A subdivisão da asma não eosinofílica em padrão neutrofílico e paucigranulocítico é sugerida, por alguns pesquisadores, com base na presença ou ausência de contagem de neutrófilos > 61% no escarro^(55,56). Este padrão inflamatório provavelmente está relacionado a infecções agudas ou crônicas, tabagismo, poluição ambiental, antígenos ocupacionais e obesidade. O paucigranulocítico caracteriza-se por contagem normal de neutrófilos (< 61%) e está associado à asma controlada ou intermitente⁽⁵²⁾.

3.5.1.2 Óxido nítrico exalado (FeNO)

A presença de óxido nítrico (NO) no ar exalado, de animais e humanos, foi descrita em 1991 por Gustaffson et al.⁽⁵⁷⁾ e nos anos seguintes diversas publicações analisam a sua utilização, resultando na aprovação de seu uso na prática clínica.

Nas vias aéreas humanas o NO atua induzindo hiperemia, exudação plasmática e proliferação de linfócitos Th2 responsáveis pela proliferação de eosinófilos^(58,59), e podem ser avaliados de forma indireta utilizando-se medidas de FeNO^(60,61).

A relação observada entre FeNO, inflamação das vias aéreas e resposta à corticoterapia^(48,59,60,61) fizeram com que as medidas de óxido nítrico exalado fossem avaliadas para utilização no manejo da asma, e estudos demonstraram a sua aplicação para auxiliar o diagnóstico⁽⁶²⁾ e a monitorização do tratamento antiinflamatório⁽⁶³⁾.

Com essa perspectiva, a ATS/ERS sugerem a padronização para uso do FeNO como instrumento auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes⁽⁶⁴⁾. Entretanto, não há uma definição estabelecida em relação a um único ponto de corte para os seus valores⁽⁶⁵⁾. Recentemente, foram publicadas equações de referencia para adultos, mas os autores sugerem que o limite superior da normalidade varia entre 24 e 54ppb, dependendo da idade e altura do paciente⁽⁶⁶⁾.

3.5.2 Fenótipos clínicos

3.5.2.1 Idade de início

Estudos abordam os diferentes aspectos fenotípicos de asma entre crianças e adultos, especialmente no que se refere à predominância do sexo masculino na infância e do feminino entre os adultos^(18,67). De acordo com a

idade média de início da puberdade, os estudos definem asmáticos com doença de início precoce como aqueles que iniciaram os sintomas antes dos 12 anos de idade e com asma de início tardio aqueles cujos sintomas se iniciaram com 12 ou mais anos de idade^(19,22).

O aspecto em particular relacionado à idade de instalação da doença remete à observação de que asmáticos com doença de início na idade adulta apresentam doença mais grave, com maior redução de função pulmonar, apesar da menor duração da doença⁽²²⁾, além de características clínicas de um fenótipo não alérgico⁽¹⁹⁾. Estes dados sugerem, portanto, que a duração da doença, por si só, não justifica o grau de comprometimento funcional nos pacientes com asma grave⁽²²⁾. As variações observadas sugerem a presença de diferentes mecanismos fisiopatológicos entre a asma de início precoce e tardio.

Outros aspectos relacionados à asma de início tardio estão associados à asma desencadeada por aspirina ou ainda aqueles cujos sintomas se iniciam após infecção respiratória grave⁽⁶⁸⁾. A asma ocupacional ou desencadeada no ambiente de trabalho é uma manifestação comum, entretanto, frequentemente sub-diagnosticada. Estudos estimam que até 20% dos pacientes com asma difícil controle, de início na idade adulta, pertençam a este subgrupo⁽⁶⁹⁾.

3.5.2.2 Limitação crônica ao fluxo aéreo

Embora a obstrução crônica ao fluxo aéreo seja um elemento presente na definição da asma grave, a definição da *ATS*⁽¹⁷⁾ considera a obstrução como um dos elementos de gravidade, traduzindo o conceito de que nem todos os pacientes com asma grave apresentam VEF₁ baixo. O subgrupo de asmáticos graves com obstrução crônica ao fluxo aéreo e perda funcional contínua provavelmente é diferente daqueles que apresentam função pulmonar preservada^(70,71). Pesquisadores atribuem este fenótipo a uma inflamação eosinofílica persistente, não responsiva ao tratamento ou não tratada adequadamente⁽⁶⁸⁾.

Por outro lado, ao invés de atribuir este comportamento funcional a presença de inflamação eosinofílica persistente, sugere-se como característica o padrão inflamatório neutrofílico^(72,73).

3.5.2.3 Asma dependente ou resistente a corticóide

A maioria dos asmáticos responde ao tratamento de manutenção preconizado com corticóide. Entretanto, nos últimos anos reconhece-se que alguns pacientes somente mantêm a asma sob controle com doses altas de corticóides inalados, outros necessitam de medicação por via sistêmica constante e alguns, são resistentes a corticóide.

Os mecanismos envolvidos na dependência e/ou resistência aos corticóides são parcialmente conhecidos e variam de alterações moleculares

nos genes dos glicocorticóides à deficiência de especificidade do corticosteróide para o tipo de inflamação presente⁽⁷⁴⁾. Pertenceriam a este fenótipo, entre outros, asmáticos com inflamação predominantemente neutrofílica ou pauci inflamatória, e os tabagistas.

3.5. 3 Fenótipos e suas implicações com o tratamento

A maioria dos asmáticos apresenta inflamação eosinofílica que responde adequadamente ao tratamento com corticosteróide inalado⁽⁷⁵⁾. Entretanto, a asma grave é uma doença heterogênea no que se refere às características inflamatórias e de resposta ao tratamento^(50,76,77). Geralmente necessitam de altas doses de corticosteróide, inalado ou oral, para controle da doença. Mesmo assim, pode-se observar persistência de inflamação eosinofílica^(78,79,80) neutrofílica ou pauci-granulocítica das vias aéreas^(21,52,78,81).

Green et al.⁽⁵⁰⁾ demonstraram menor resposta ao corticosteróide inalado em um grupo de pacientes com predomínio do padrão inflamatório neutrofílico. Em contraste, ten Brinke et al.⁽⁸²⁾ observaram melhora clínica, funcional (VEF₁) e inflamatória de pacientes com asma grave e inflamação eosinofílica, tratados com corticosteróide intramuscular, chamando a atenção para o fato de que a medicação parenteral pode assegurar adesão ao tratamento ou ainda representar a necessidade de ação via sistêmica do corticosteróide nesse grupo de pacientes.

A ausência completa de resposta ao corticosteróide é rara. A resposta reduzida, geralmente referida como asma cortico-dependente é mais comum⁽⁸³⁾. Nesses casos é necessária a utilização de doses mais altas de corticosteróide inalado ou mesmo de oral para obtenção do controle^(74,84).

A resposta reduzida ao corticosteróide é multifatorial, variando com o fenótipo, alterando-se no tempo e com a duração da asma, sofrendo influência das condições ambientais e ainda dos diferentes tipos de inflamação das vias aéreas. Chanez et al.⁽⁸⁵⁾ discutem o fato de que os diversos estudos abordando a resposta aos corticosteróides demonstram que a necessidade de corticosteróide oral, tanto em situações agudas quanto crônicas, sustentam o conceito de que a asma ultrapassa o envolvimento das vias aéreas proximais, constituindo uma doença sistêmica. Recomenda assim, a realização de estudos para avaliação da resposta a cursos de corticosteróides orais em pacientes com asma grave com o objetivo de proporcionar melhor entendimento das razões genéticas e patológicas relacionadas à resposta inadequada observada em pacientes com asma grave.

3.6 Avaliação sistemática da asma grave não controlada

Além da padronização da definição de asma grave, outro ponto importante no manejo da doença é a capacidade de identificação, caracterização e tratamento desses pacientes. Muitas dúvidas podem ocorrer quando se trata do manejo de diversas variáveis, expostas

anteriormente, que estão implicadas ou que interferem na classificação da gravidade da asma, como a administração de medicação em doses mais baixas que as preconizadas, a falta de aderência ao tratamento prescrito e identificação de co-morbidades associadas, especialmente aquelas que mimetizam a asma⁽⁸⁶⁾.

Em 1993, Irwin et al.⁽³⁰⁾ foram os primeiros autores a demonstrar a utilidade da aplicação de um protocolo para a avaliação sistemática de pacientes com asma de difícil controle. Estes autores demonstraram a presença de múltiplas causas para o não controle da asma, destacando como principal fator a não adesão ao tratamento e a presença de doença do refluxo gastroesofágico concomitante.

Woolcock et al.⁽⁸⁷⁾ e, em seguida, a ATS⁽¹⁷⁾ propõe que, antes de definir um paciente como portador de asma refratária, é necessário seguir uma sistemática de avaliação, com a confirmação do diagnóstico, a aderência ao tratamento, incluindo o seguimento da prescrição e certificação do uso da medicação inalatória com técnica adequada, além do controle dos fatores desencadeantes e agravantes.

Heaney et al.⁽⁸⁸⁾ demonstraram que após uma avaliação sistemática de pacientes referidos ao seu serviço especializado, 53% responderam às intervenções e atingiram controle, ao passo que 47% foram considerados como asma resistente à terapêutica. Em ambos os grupos observaram-se alta prevalência de co-morbidades, porém, inesperadamente, verificou-se que o tratamento destas, teve mínimo impacto sobre o controle da asma.

O estudo ENFUMOSA⁽²¹⁾ analisou pacientes com asma grave em várias regiões da Europa. O grupo de asma de difícil controle foi comparado a portadores de asma controlada com baixas doses de corticóides. A partir dos resultados obtidos os autores especulam que a asma grave pode ser uma forma diferente de asma e não simplesmente asma com mais sintomas, sugerindo que estudos longitudinais são necessários para elucidar os seus mecanismos. Wenzel⁽³²⁾ em editorial ressalta a necessidade da constituição de grupos orientados para avaliar de maneira sistematizada estes doentes, permitindo o esclarecimento dos fatores a eles associados.

Em síntese, enquanto projetos internacionais têm como objetivo elucidar os mecanismos associados aos diferentes fenótipos de asma^(18,21,19), incluindo as características inflamatórias^(22,55,89) e a idade de início da doença^(19,22), existem poucos estudos publicados no Brasil, abordando aspectos clínicos e funcionais^(2,23), inflamatórios^(25,26) e de utilização dos recursos da saúde^(10,11).

Nos últimos anos uma linha de pesquisa com o objetivo de avaliar aspectos da fisiopatologia da asma grave vem sendo desenvolvida na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, baseada principalmente em pulmões obtidos de autópsias, com ampla repercussão internacional^(90,91,92). As principais observações obtidas de pacientes com asma fatal sugerem que as alterações estruturais documentadas na região peribronquiolar poderiam contribuir na patogênese de alterações funcionais observadas em asmáticos graves⁽⁹⁰⁾. Os aspectos clínicos referentes aos pacientes com asma fatal foram posteriormente coletados, através de

entrevistas com seus familiares próximos. Os dados resultaram na constatação de que somente 34,2% deles faziam acompanhamento médico regular e 12,3% utilizavam corticosteróide inalado, relacionando a assistência médica inadequada e a subutilização de corticosteróide inalado à gravidade ou falta de controle da asma⁽⁸⁾. Paralelamente o grupo clínico tem se dedicado a avaliar aspectos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico, clínica e tratamento de pacientes asmáticos, particularmente em asma moderada a grave^(93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103, 104,105,106).

Deparamo-nos na literatura com a utilização de diversos termos para definir esta condição, que incluem: asma grave, de difícil controle, refratária, instável, quase fatal, resistente ou dependente de corticóide, entre outros⁽¹⁰⁷⁾. Em decorrência desta vasta denominação utilizaremos a partir deste momento o termo asma grave não controlada para nos referirmos aos pacientes deste estudo.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Os pacientes foram selecionados de uma população de 2500 pacientes matriculados no ambulatório de asma da Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de outubro de 2006 a dezembro de 2008.

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

4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão abrangiam pacientes entre 18 e 65 anos de idade com diagnóstico de asma grave de acordo com os critérios da GINA 2002, há mais de 1 ano. Apresentavam a) obstrução variável ao fluxo aéreo documentada nos últimos 5 anos; b) necessidade de ≥ 1000 mcg/dia de beclometasona ou equivalente; c) necessidade diária de beta₂ agonista de longa duração; d) ocorrência de pelo menos uma exacerbação de asma no último ano que requereu uso de corticosteróide oral e e) não fumante ou ex-fumante com ≤ 30 maços-ano.

4.3 Critérios de exclusão

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

4.4 Delineamento do estudo

O delineamento do estudo encontra-se representado na Figura 1.

S: semana; ACQ: Questionário de Controle da Asma; ACT: Teste de Controle da Asma; QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde.

Figura 1: Delineamento do estudo

4.4.1 Procedimentos

4.4.1.1 Visita de Seleção: Semana 0 (S0)

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo
- Ficha clínica (Anexo) incluindo informações:
 - Demográficas
 - Escolaridade e nível sócio-econômico
 - Histórico da asma incluindo a sua duração
 - Histórico de tabagismo
 - Histórico médico incluindo informações de co-morbidades
 - Histórico ocupacional
 - Medicação atual para asma e outras medicações em uso
 - Classificação quanto à gravidade
 - Questionário de Controle da Asma (ACQ)
 - Teste de Controle da Asma (ACT)
- Exames
 - Espirometria pré e pós broncodilatador
 - Teste cutâneo com aéroalergenos
 - Dosagem sérica de IgE total
 - Coleta do óxido nítrico exalado (FeNO)
 - Coleta do escarro induzido

- Pletismografia com determinação dos Volumes Pulmonares, Resistência das Vias Aéreas (Raw) e Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO).
- Dosagem do monóxido de carbono exalado (COex)
- Orientação
 - Preenchimento do Diário de Sintomas (DS) (Apendice)
 - Utilização do monitor de pico de fluxo expiratório (PFE)
 - Técnica de utilização dos dispositivos inalatórios
 - Manutenção da medicação em uso

4.4.1.2 Visita de Inclusão: Semana 2 (S2)

- Aderência ao tratamento
 - Contagem das doses de medicação inalatória utilizada;
 - Avaliação das receitas com reconhecimento das medicações;
 - Regularidade do preenchimento do diário de sintomas
- Avaliação do controle da asma de acordo com os critérios clínicos adaptados de Bateman e cols. ⁽¹⁰⁸⁾, com base na avaliação das duas últimas semanas. A asma é controlada se preencher dois ou mais dos seguintes critérios: a) sintomas de curta duração em ≤ 2 dias/semana; b) uso de medicação de alívio ≤ 2 dias/semana e ≤ 4 vezes/semana; c) PFE matinal $\geq 80\%$ do predito diariamente; e todos os seguintes: a) sem qualquer despertar durante o sono noturno devido à asma; b) sem qualquer visita ao PS; c) sem uso de corticóide oral e d) sem

necessidade de modificação do tratamento da asma por efeitos colaterais. Os pacientes são incluídos no estudo se apresentarem asma não controlada por este critério.

- Aplicação do Teste de Controle da Asma (ACT)
- Medicação: os pacientes incluídos foram medicados com associação de Formoterol 12 mcg + Budesonida 400 mcg 2 (duas) vezes ao dia (de manutenção) e Formoterol 6 mcg + Budesonida 200 mcg até 4 (quatro) vezes ao dia como medicação de resgate + corticosteróide oral (prednisona = 40mg/dia) por um período de duas semanas. A medicação foi dispensada em dispositivos Turbuhaler contendo formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg identificado com a cor verde e dispositivos Turbuhaler contendo formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg identificado com a cor vermelha.
- Aplicação de questionários:
 - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)
 - *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (Anexo)
 - *SF-36 Questionnaire, Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) (Anexo)
 - Ansiedade
 - Inventário de Ansiedade-Estado (IDATE) (Anexo)
 - Depressão
 - Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Anexo)
- Orientação
 - Preenchimento do DS

- Utilização do monitor de PFE
- Técnica de utilização dos dispositivos inalatórios

4.4.1.3 Visita de acompanhamento: Semana 4 (S4)

- Aderência ao tratamento
- Aplicação do ACQ e ACT
- Coleta do FeNO
- Realização de Espirometria
- Coleta do escarro induzido
- Coleta de cortisol sérico, prednisona/prednisolona sérica
- Orientação da técnica de utilização dos dispositivos inalatórios
- Suspensão da prednisona
- Manutenção da medicação inalatória
- Dispensação do PEF e DS

4.4.1.4 Visita de acompanhamento: Semana 8 (S8) e 12 (S12)

- Avaliação da aderência ao tratamento e técnica de utilização dos dispositivos inalatórios
- Aplicação do ACT
- Dispensação do DS e PEF
- Manutenção da medicação

4.4.1.5 Visita Final: Semana 14 (S14)

- Avaliação da aderência ao tratamento e técnica de utilização dos dispositivos inalatórios
- Aplicação do ACQ e ACT
- Coleta do FeNO
- Realização de Espirometria
- Coleta de escarro induzido
- Aplicação de questionários:
 - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)
 - *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)
 - *SF-36 Questionnaire, Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36)
 - Ansiedade
 - Inventário de Ansiedade-Estado (IDATE)
 - Depressão
 - Inventário de Depressão de Beck (BDI)
- Determinação do controle clínico da asma
 - Para definir o controle da asma, utilizamos um critério composto adaptado dos critérios clínicos de Bateman ⁽¹⁰⁸⁾ e/ou escore de ACQ. Adotamos como ponto de corte o escore de ACQ < 1,57,

que corresponde aos critérios de controle da GINA ⁽⁵²⁾. Foram considerados não controlados (GNC) aqueles que não atingiram controle pelos critérios clínicos pré estabelecidos e/ou permaneciam com escore de ACQ $\geq 1,57$ e grupo controlado (GC) aqueles que obtiveram controle pelos critérios clínicos e/ou atingiram ACQ $< 1,57$.

- Manutenção da medicação

4.5 Exames complementares para avaliação de comorbidades

4.5.1 Tomografia Computadorizada de Seios da Face

Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada de seios paranasais para investigação de rinossinusite, no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os exames foram realizados em aparelho de TC *multislice* com 10 ou 16 fileiras de detectores (IDT 10 ou IDT 16, Philips Medical Systems, The Netherlands), sem uso de meio de contraste. Foi realizada aquisição volumétrica, com os parâmetros de 120 KV, 100 mA e tempo de rotação de 0,75 seg, no plano axial com espessura de 1mm, reconstruídas com incremento de 0,5mm com algoritmos de reconstrução para estruturas ósseas e partes moles. Após a realização do exame, as

imagens foram enviadas para a estação de trabalho Extended Brilliance Workspace, da Philips Medical Systems, onde foram realizadas reconstruções multiplanares nos planos axial, coronal e sagital. Foi avaliado o grau de opacificação (sinusopatia) dos seios paranasais e dos complexos óstio-meatais. O grau de sinusopatia foi estabelecido seguindo-se os critérios de Lund e Mackay ⁽¹⁰⁹⁾, segundo os quais é atribuído um valor para o grau de opacificação de cada cavidade paranasal e dos complexos óstio-meatais.

4.5.2 pHmetria esofágica de 24 hs

Exame realizado para investigação de DRGE, com aparelho Synectics Digtrape MK III, com sonda de dois canais, distando entre si 15 cm, posicionado a 5 cm da borda superior do esfíncter inferior do esofago e no esfíncter superior do esofago, respectivamente. O posicionamento foi realizado após localização com manometria esofágica. Exame realizado sem inibidor de bomba de prótons por 7 dias. O refluxo é considerado patológico quando o pH intra-esofágico se mantém abaixo de quatro por mais de 4% do tempo total da duração do exame⁽¹¹⁰⁾.

4.5.3 Nasolaringofibrosopia

O exame de nasolaringofibrosopia foi realizado para investigação de DPV, com equipamento vídeo-broncoscópio Olympus de diâmetro externo de 4,9mm e canal de aspiração de 2,2mm. A iluminação foi feita por luz branca convencional (sem estroboscopia). O aparelho foi lubrificado com lidocaína spray a 10% e em cada narina foi aplicado 1 ml de lidocaína gel a 2%. Nenhum tipo de sedação intravenosa ou inalatória foi utilizada nesta fase para avaliação das vias aéreas superiores. O exame foi realizado com o paciente em decúbito dorsal. O aparelho foi introduzido através da fossa nasal e as pregas vocais avaliadas em relação à tensão, mobilidade e aspecto da mucosa. A fonação foi avaliada em relação à mobilidade, coaptação das pregas e presença de fendas. A pesquisa de DPV foi feita ordenando ao paciente que fizesse esforço inspiratório profundo e expiratório passivo de forma ritmada por alguns segundos, inicialmente pelo nariz e a seguir pela boca. Foi considerada normal a abdução das pregas durante a fase inspiratória e a imobilidade ou leve adução (retorno a posição pré inspiratória) durante a expiração. A adução total (com coaptação das bordas) ou parcial, com ou sem estridor, foi considerada anormal e classificada como DPV.

4.6 Instrumentos aplicados para medida do controle clínico da asma

O controle atualmente pode ser avaliado através de instrumentos validados que possibilitam o conhecimento de um escore numérico, proporcionando o acompanhamento do paciente. São instrumentos validados o ACT⁽¹¹¹⁾, o ACQ⁽¹¹²⁾, o *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ) e o *Asthma Control Scoring System* (ACSS)⁽¹⁴⁾. O primeiro é traduzido para o português e sua tradução foi recentemente validada para uso no Brasil⁽¹¹³⁾. O segundo foi traduzido, adaptado culturalmente para vários idiomas, inclusive o português, pelo *MAPI Research Institute*⁽¹¹⁴⁾ e validado para uso no Brasil⁽¹¹⁵⁾. Os outros não são utilizados na língua portuguesa.

O ACT é um questionário prático e simples, desenvolvido para avaliar o controle da asma no último mês, especialmente quando a espirometria não é disponível. Recentemente foi validado em português para uso no Brasil⁽¹¹³⁾. Tem capacidade para detectar variações no controle ao longo do tempo, sendo de fácil utilização pelos pacientes e interpretação pelos profissionais de saúde⁽¹¹¹⁾. Consiste de 5 questões que avaliam a asma em relação à limitação de atividades de vida diária, dispnéia, despertar noturno, uso de medicação de alívio e auto avaliação do paciente em relação ao controle da sua doença. Cada questão apresenta 5 alternativas que variam de 1 a 5 pontos. O resultado é dado pela soma das respostas. O ponto de corte de 19 pontos é a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para avaliar o controle da asma. A pontuação ≤ 19 indica asma mal

controlada, alertando para a necessidade de mudanças no tratamento para obtenção do controle.

ACQ foi desenvolvido para avaliar controle da asma na semana anterior a da aplicação e inclui avaliação funcional^(112,116). Consiste de sete questões que avaliam o período de 7 dias anteriores à aplicação do instrumento. Cinco questões analisam sintomas: despertar noturno, sintomas matutinos, limitação de atividade de vida diária, dispnéia e chiado. Uma questão avalia o uso de medicação de resgate e a última o resultado da espirometria. As questões possuem 7 alternativas que variam de 0 a 6 pontos (0 = bem controlada e 6 = mal controlada). O escore final refere-se à média das sete respostas. Do ponto de vista clínico, variação $\geq 0,5$ pontos é clinicamente significativa⁽¹¹²⁾. Recentemente foi publicado estudo validando o ACQ para uso no Brasil, analisando as versões com 5,6 e 7 questões, utilizando dois escores como pontos de corte (0,75 e 1,50). Nas 3 versões apresentou boa capacidade de discriminar asma não controlada em pacientes ambulatoriais no Brasil⁽¹¹⁵⁾.

4.7 Diário de sintomas

Os pacientes receberam a cada visita, um diário de sintomas para anotação dos valores de PEF, sintomas pela manhã e à noite e dose de medicação de resgate utilizada.

4.8 Adesão ao tratamento

4.8.1 Adesão à medicação inalatória

Durante as doze semanas de acompanhamento avaliou-se a adesão ao tratamento proposto. As doses de medicação inalatória foram contadas a cada visita médica. Considerou-se aderência satisfatória somente nos pacientes que utilizaram mais de 70% da dose de medicação prescrita ⁽⁴¹⁾ para o período de avaliação. A técnica inalatória foi avaliada e revisada a cada visita.

4.8.2 Adesão ao corticosteróide oral

A adesão ao corticosteróide oral foi avaliada na semana 4 (S4), através da dosagem de cortisol sérico matutino, e pela determinação da presença de prednisona e/ou prednisolona séricas.

4.8.2.1 Dosagem de cortisol

Para dosagem do cortisol utilizamos o método de fluoroimunoensaio Wallac AutoDELFIA. O valor basal de cortisol entre 7:00 e 9:00 horas é de 5,5 a 25,0 µg/dL.

4.8.2.2 Presença do fármaco no plasma (prednisona/prednisolona)

As análises realizadas tinham caráter qualitativo, destinadas à verificação da presença do fármaco (prednisona) e de seu principal produto de biotransformação (prednisolona) no plasma. Coletou-se uma amostra de sangue venoso, programada previamente, entre uma e três horas após o horário previsto de utilização da dose matinal de prednisona. Após a retirada, a amostra de sangue venoso, foi transferida para tubos contendo fluoreto de sódio (inibidor da esterase sanguínea) e posteriormente submetida à centrifugação (1500 rpm por 10 minutos), para obtenção do plasma. O mesmo foi armazenado a -20 °C até o momento da análise^(117,118).

4.8.2.2.1 Preparo das soluções de estoque e soluções padrões

As soluções padrões foram produzidas com o próprio fármaco (prednisona), com seu principal produto de biotransformação (prednisolona) e com difenidramina, eleita como padrão interno. As soluções foram obtidas pela dissolução do pó químico seco dos fármacos em metanol padrão para Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).

A concentração inicial para o preparo das soluções padrões era de 1 mg/ml, a qual foi submetida a sucessivas diluições até alcançar a concentração de 100 mcg/ml para as soluções de prednisona e prednisolona e de 10 mcg/ml de difenidramina. As soluções foram armazenadas a 4 °C, e eram estocadas por até dois meses após a data do preparo⁽¹¹⁹⁾.

Preparo da amostra foi feito a partir de diluição de 0,5 ml de plasma em 2 ml de água destilada. No passo seguinte, foi feita uma extração em fase sólida (SPE) com cartucho C₁₈, condicionando o cartucho através da lavagem com 2 ml de metanol e 2 ml de água destilada. Após o processo de condicionamento, a amostra foi inserida, e então, o cartucho era mais uma vez, lavado com 1 ml de água destilada. O próximo passo é eluir com 3 ml de acetonitrilo HPLC e evaporar sob nitrogênio em temperatura ambiente⁽¹²⁰⁾.

Controle positivo foi feito com a amostra adicionada de 0,01 ml das soluções padrões para cada 0,5 ml de plasma, seguindo o mesmo processo de extração das amostras.

Após os passos citados anteriormente, foi feita análise cromatográfica, em cromatógrafo líquido acoplado com espectrômetro de massa. A coluna utilizada no cromatógrafo foi a C18 e a fase móvel é composta de 1μM de formiato de amônia e 0,1% de ácido fórmico (A) e acetonitrilo (B).

As amostras foram analisadas na tentativa de identificar o íon molecular da prednisona com massa de 359(m/z); de seus principais fragmentos que possuem massa de 341, 323, 299, 237, 213 e 147 (m/z); do íon molecular da prednisolona, massa de 361(m/z); e dos principais fragmentos da prednisolona que possuem massa de 343 e 147(m/z).

4.9 Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

A QVRS foi avaliada na condição basal e após o tratamento padronizado, através dos questionários SF-36 e SGRQ.

O questionário SF-36 é um instrumento genérico, validado na versão da língua Portuguesa, avalia domínios que incluem capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde relativos à saúde física e vitalidade, e aspectos sociais, emocionais e de saúde mental. Cada domínio é pontuado separadamente em uma escala de 0 a 100 pontos. Os escores altos correspondem à melhor qualidade de vida⁽¹²¹⁾.

O SGRQ é um instrumento de avaliação de qualidade de vida específico para doenças respiratórias. Contém domínios de avaliação de sintomas, atividade, impacto e um escore total. O escore é uma escala de 100 pontos. Apresenta direção inversa aos escores do SF-36 e, portanto, os maiores escores correspondem à pior qualidade de vida⁽¹²²⁾.

4.10 Avaliação de Ansiedade e Depressão

Os sintomas de depressão foram avaliados na condição basal e após tratamento padronizado da asma, através da aplicação do questionário *Beck Depression Inventory (BDI)*, validado para uso no Brasil. O escore máximo corresponde a 63 pontos. A gravidade dos sintomas de depressão é

classificada da seguinte maneira: 10 -18 pontos = leve; 19 - 29 pontos = moderada; ≥ 30 pontos = grave⁽¹²³⁾.

Os sintomas de ansiedade também foram avaliados na condição basal e após tratamento padronizado da asma, através da aplicação do *State-Trait Anxiety Inventory (IDATE)* proposto por Spielberger, que foi traduzido e padronizado para uso em português. Utilizamos a análise do estado de ansiedade para avaliar o grupo, uma vez que este representa os sintomas de ansiedade no momento da avaliação. A gravidade da ansiedade é classificada como a seguir: > 30 pontos = ansiedade moderada; > 50 pontos = ansiedade grave⁽¹²⁴⁾.

4.11 Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados em equipamento Elite DX® (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN; EUA) e analisados pelo Software Breezesuite versão 6.1.c. Para obtenção dos volumes pulmonares foi realizada medida do volume gasoso torácico (VGT). Avaliou-se a Capacidade Pulmonar Total (CPT), Volume Residual (VR), relação VR/CPT (%) e Resistência das Vias Aéreas (Raw) utilizando-se a técnica da pletismografia de corpo inteiro⁽¹²⁵⁾. Para obtenção da Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (D_{LCO}) utilizou-se a técnica clássica de respiração única com monóxido de carbono (CO)^(126,127).

4.12 Detecção do consumo de tabaco

A dosagem de monóxido de carbono no ar expirado (COex) foi realizada para monitoramento de detecção do consumo de tabaco. O COex foi medido em aparelho MicroCOMeter da MicroMedical Ltda, Rochester RU. A concentração é medida através de um sensor eletroquímico, expressando-a em partes por milhão (ppm). O valor de corte de 6 ppm apresenta boa especificidade para aferir o hábito tabágico⁽¹²⁸⁾.

4.13 Atopia

O teste alérgico de punctura cutânea foi realizado na superfície flexora do antebraço utilizando-se controles positivo e negativo e uma variedade de aéroalergenos comuns: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), pólen (*Lolium perene*), fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Penicillium notatum*), epitélio de gato, pelo de cão e casca de insetos (*Blatella germanica* e *Periplaneta americana*). O diâmetro do halo foi medido 15 minutos após a punctura. O teste foi considerado positivo quando pelo menos um antígeno induziu uma reação com diâmetro maior que 3 mm em relação ao controle negativo de solução salina^(129,130). Foram considerados atópicos os pacientes com teste positivo a pelo menos um aéroalergeno⁽²¹⁾.

A medida de Imunoglobulina (IgE) sérica foi realizada por nefelometria.

4.14 Escarro Induzido

O escarro foi induzido de acordo com protocolo padronizado previamente descrito^(45,131). Utilizamos o nebulizador ultrassônico Devilbiss Ultraneb 99 (DeVilbiss, Somerset, PA, EUA) que apresenta débito de 6 mL/min com aerossóis de massa aerodinâmica de menos de 4 μ m. Realizamos espirometria, antes da indução do escarro, pré e após 400 mcg de salbutamol inalado, de acordo com os critérios da ATS, em espirômetro Vitalograph Alpha®, Vitalograph Ltd, UK. O melhor valor do VEF₁ pós broncodilatador foi utilizado para monitorar a indução do escarro. A aplicação de broncodilatador pré indução é recomendada para prevenir broncoespasmo.

Por motivo de segurança, definimos previamente que todos os pacientes iniciariam o procedimento de indução do escarro utilizando solução salina a 0,9%. Os pacientes que não obtivessem amostras de escarro e cujos sintomas clínicos e funcionais permitissem, seriam submetidos às inalações sequencias com solução salina hipertônica (3%). Os pacientes que apresentavam VEF₁ < 50% do predito e/ou VEF₁ <1,00 L no pós broncodilatador, eram submetidos à indução do escarro monitorizada, na qual a inalação da solução era administrada em intervalos de 1 minuto, seguida de 3 inalações de 2 minutos de duração, com avaliação do VEF₁ nos intervalos. Os critérios para interrupção do procedimento foram os mesmos utilizados previamente^(45,131).

As amostras coletadas foram processadas e analisadas também de acordo com procedimentos previamente descritos^(132,133,134).

Utilizamos como ponto de corte o valor de 3% para os eosinófilos no escarro induzido, uma vez que este valor é superior a dois desvios-padrão além da variação normal⁽⁴⁴⁾. Pacientes com eosinófilos no escarro induzido $\geq$ 3% apresentam inflamação eosinofílica das vias aéreas^(46,48).

4.15 Óxido Nítrico exalado (FeNO)

O FeNO foi coletado utilizando-se técnica off line de acordo com padronização previamente publicada⁽⁶⁴⁾. Cada paciente coletou três balões apropriados para medida do óxido nítrico. Os mesmos foram encaminhados para a determinação da concentração de óxido nítrico, por quimioluminescência, em aparelho Sievers[®] (modelo Sievers NOA 280, *American Thoracic Society*, 1999).

4.16 Exacerbações

Pacientes que apresentaram exacerbação da asma em qualquer momento durante o estudo foram medicados com corticosteróide sistêmico (Prednisona 40 mg/dia por 7 (sete) dias) e antibiótico (Levofloxacino 500 mg/dia por 7 (sete) dias), e em seguida realocados no estudo.

4.17 Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas em médias $\pm$ desvio padrão ou em mediana (IC25%-75%). Para comparar dois grupos utilizamos teste t ou Mann-Whitney. A comparação de tres grupos foi realizada utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas são apresentadas em números e porcentagem e foram analisadas por teste de χ^2 ou Fisher. Para verificar a direção e o grau de associação entre duas variáveis utilizou-se o coeficiente linear de Pearson ou de Spearman. Valores de $p < 0,05$ são considerados significantes. As análises estatísticas foram realizadas através do “Sigma Stat” v. 3.5 (Systat Inc, AL) e *Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5 RESULTADOS

Todos os pacientes estavam em acompanhamento com médico especialista, em tratamento de acordo com as diretrizes da GINA e em uso de corticosteróide inalado associado à beta₂ agonista de longa ação há pelo menos 4 (3,34 – 4,17) anos. Cento e vinte e oito pacientes com asma grave não controlada segundo os assistentes foram encaminhados para o estudo, correspondendo a 5,1% dos pacientes matriculados no ambulatório de asma. Vinte e um (16,4%) não preencheram os critérios de inclusão. Dos 107 pacientes elegíveis, 33 (30,8%) não concordaram em participar do estudo. Setenta e quatro (69,2%) pacientes foram incluídos e destes, 54 (73%) completaram o protocolo sistemático. Vinte (27%) pacientes foram excluídos durante o acompanhamento, 12% devido à falta de adesão ao tratamento proposta (Figura 2).

Dos 54 pacientes que completaram as 12 semanas de tratamento, 36 (66,7%) não atingiram os critérios de controle e foram classificados como grupo não controlado (GNC) e 18 (33,3%) atingiram controle (GC), de acordo com o critério previamente estabelecido, atingindo uma relação de 2:1, diferente do esperado na hipótese do estudo.

Figura 2: Diagrama dos pacientes em cada categoria

Na condição basal os pacientes do GNC eram mais jovens, apresentavam idade de início da asma mais tardio e menor duração da doença do que o GC, mas sem diferença significativa. O GNC possuía ainda significativamente maior porcentagem de mulheres em relação ao GC. O grau de escolaridade e a porcentagem de pacientes com renda familiar igual ou inferior a R\$ 700,00 foi semelhante. Os dois grupos apresentaram pacientes com sobrepeso e obesidade, sendo que o GNC apresentou maior porcentagem de pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, mas sem significância estatística. O GNC apresentou valores de IgE superiores e tendência de maior porcentagem de pacientes com atopia de acordo com a positividade do teste alérgico, entretanto sem significância estatística. O GC apresentou significativamente maior porcentagem de pacientes não tabagistas. A determinação do COex não apresentou diferença significativa entre os grupos. O GNC utilizava doses maiores de corticosteróide inalado, mas sem significância estatística. A porcentagem de pacientes em uso crônico de corticóide oral e a sua dose foram semelhantes nos dois grupos. Não observamos diferença significativa na porcentagem de pacientes que utilizavam inibidor de leucotrieno nos dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1: Características basais do GNC e GC

Características Basais, n (%)	GNC	GC	valor p
Idade (anos) [†]	43 ± 10	47 ± 12	0,165
Gênero feminino, n (%) [‡]	28 (78)	8 (44) *	0,03
Início da asma (anos) [†]	9,5 (1 - 29)	1,5 (1 - 14)	0,361
Duração (anos) [†]	29 ± 17	38 ± 15	0,082
Escolaridade (anos) [‡]	8 (4,5-11)	6 (4-11)	0,452
Renda familiar ≤ R\$ 700,00, n (%) [‡]	20 (55,6)	9 (50)	0,628
IMC (kg/m ²) [†]	30 ± 6	29 ± 7	0,433
IMC ≥ 30, n(%) [§]	20 (56)	8 (44)	0,556
IgE, UI/ml [†]	502 (198 - 780)	193 (135 - 745)	0,349
Prick teste positivo, n(%) [‡]	27 (75)	9 (50)	0,052
Tabagismo não/ex, n, % [§]	21 (58) / 15(42)	16 (89) / 2(11)*	0,03
COex (ppm) [†]	4 (4 – 5)	5,5 (4 – 6,5)	0,060
CI (mcg/dia) [†]	1600 (1200 - 1600)	1200 (1200 - 1600)	0,599
CO crônico, n (%) [‡]	9 (25)	7 (39)	0,351
Prednisona, mg/dia [‡]	18 ± 4	20 ± 11	0,434
Inibidor de leucotrieno, n(%) [§]	17 (47)	6 (33)	0,392

IMC: Índice de Massa Corpórea; IgE: Imunoglobulina E; CI: corticosteróide inalado; CO: corticosteróide oral

COex: Monóxido de carbono no ar exalado; GNC: Grupo não controlado; GC: Grupo Controlado.

* p<0,05; Teste estatístico: †: Mann Whitney; ‡: χ^2 ; §: Fisher

As profissões dos pacientes do GNC e GC e o tempo de afastamento de suas atividades laborativas devido à asma encontram-se descritas nos Quadros 1 e 2, respectivamente. Trinta e três (61,1%) pacientes estavam afastados de suas atividades laborativas em decorrência da asma sendo 24 (66,7%) pacientes do GNC com mediana de 4 anos, mínimo de 1 ano e máximo de 17 anos e 9 (50%) pacientes do GC, com mediana de 3 anos, mínimo de 1 ano e máximo de 17 anos.

Os pacientes apresentavam altos índices de utilização do sistema de saúde. Noventa e quatro por cento dos pacientes do GNC e 89% do GC haviam necessitado de pelo menos uma internação por exacerbação de asma na vida. O GNC apresentou maior porcentagem de pacientes que haviam necessitado de pelo menos uma internação no último ano, mas sem significância estatística. Embora sem diferença significativa, maior porcentagem de pacientes do GC havia necessitado de internação prévia em UTI. Não ocorreu diferença na porcentagem de pacientes que haviam necessitado de EOT (Tabela 2).

Observamos grande frequência de comorbidades e fatores agravantes da asma. Não houve diferença significativa na porcentagem de comorbidades e fatores agravantes entre os dois grupos exceto pela piora de sintomas de asma durante o período menstrual que foi significativamente maior entre as mulheres do GNC (Tabela 3).

Quadro 1: Profissão e tempo de afastamento das atividades laborativas no GNC

Número	Profissão	Afastamento	Tempo de afastamento (anos)
5	Administrativo	sim	7
6	Metalúrgico	sim	12
7	Manobrista	sim	10
8	Vendedor	sim	5
9	Do lar	não	
10	Costureira	sim	15
12	Doméstica	não	
15	Doméstica	não	
16	Vendedor	sim	1
18	Depiladora	não	
19	Metalúrgico	sim	3
21	Do lar	não	
22	Doméstica	sim	13
24	Vendedor	não	
25	Administrativo	sim	1
28	Doméstica	sim	2
29	Doméstica	sim	4
30	Administrativo	não	
31	Metalúrgico	sim	11
34	Auxiliar de limpeza	não	
36	Embaladora	sim	7
40	Auxiliar de limpeza	sim	2
42	Do lar	não	
45	Babá	sim	1
46	Gráfico	sim	12
48	Técnica de enfermagem	sim	1
49	Almoxarifado	sim	8
52	Mecânico	sim	4
53	Vendedor	não	
54	Gerente	sim	3
55	Vendedor	não	
58	Auxiliar de limpeza	sim	5
63	Doméstica	sim	5
65	Administrativo	sim	3
68	Administrativo	não	
69	Costureira	sim	3

GNC: Grupo não controlado

Quadro 2: Profissão e tempo de afastamento das atividades laborativas no GC

Número	Profissão	Afastamento	Tempo de afastamento (anos)
1	Eletricista	sim	17
2	Vendedor	não	
11	Diagramador	não	
14	Doméstica	não	
20	Advogado	sim	3
23	Eletricista	não	
26	Segurança	sim	1
27	Doméstica	não	
33	Pedreiro	sim	5
35	Pedreiro	sim	1
44	Administrativo	não	
59	Cozinheira	não	
61	Segurança	não	
62	Funileiro	sim	1
64	Auxiliar de limpeza	sim	1
71	Pedreiro	não	
72	Cozinheira	sim	8
74	Administrativo	sim	6

GC: Grupo controlado.

Tabela 2: Utilização do sistema de saúde no GNC e G, antes do tratamento padronizado

	GNC	GC	valor p
	36 (67)	18 (33)	
Hospitalização na vida, n (%)	34 (94)	16 (89)	0,337
Hospitalização ≥ 5, n (%)	26 (72)	9 (50)	0,136
Hospitalização no último ano, n(%)	15 (42)	3 (17)	0,077
UTI, n (%)	16 (44)	10 (56)	0,566
EOT, n (%)	14 (39)	7 (39)	1,000

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; EOT: Entubação Orotraqueal; GNC: Grupo não controlado; Grupo controlado: Grupo controlado.

p <0,05; Teste estatístico: Fisher

Tabela 3: Comorbidades e fatores agravantes no GNC e GC

	GNC	GC	valor p
Rinossinusite, n (%) [†]	31 (97) (n=32)	13 (100) (n=13)	0,249
DRGE, n (%) [†]	17 (57) (n=30)	8 (53) (n=15)	0,978
Diabetes mellitus, n (%) [‡]	5 (14)	5 (28)	0,273
DPV, n (%) [†]	2 (6) (n=34)	1 (6) (n=16)	0,225
HAS, n (%) [‡]	16 (44)	6 (33)	0,56
Osteoporose, n (%) [‡]	5 (14)	5 (28)	0,273
Piora período menstrual, n(%) [†]	10 (36) (n=28)	0 (0) *	0,029
Piora com antiinflamatório, n(%) [‡]	6 (17)	1 (6)	0,403
Roncos noturnos, n(%) [‡]	25 (69)	12 (67)	1,000
Sonolência diurna, n(%) [‡]	19 (53)	7 (39)	0,395

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico; DPV: Disfunção de prega vocal; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; GNC: Grupo não controlado; GC: Grupo controlado.

*p<0,05; †: χ^2 ; ‡: Fisher

A análise do comportamento do ACQ durante o tratamento padronizado demonstrou que o GNC apresentou redução significativa do escore de ACQ após o curso de corticosteróide oral (S4), fato não observado no GC. Estes por sua vez, apresentaram redução significativa do escore de ACQ somente após o tratamento padronizado (S14), em relação à sua condição basal (S0). O escore de ACQ foi significativamente menor no GC após o tratamento padronizado (S14), em relação ao GNC (Tabela 4 e Figura 3). Entretanto, no GNC ocorreu variação do ACQ $> 0,5$ pontos indicando melhora clínica (Figura 3). A porcentagem de pacientes com ACQ $< 1,57$ foi significativamente maior no GC em relação ao GNC na visita basal (S0) e ao final do estudo (S14). No GC observamos aumento significativo da porcentagem de pacientes com ACQ $< 1,57$ em todas as semanas de acompanhamento. Não observamos diferença significativa na porcentagem de pacientes com ACQ $< 1,57$ no GNC durante o acompanhamento (Figura 4).

O ACT apresentou aumento significativo ao final do tratamento padronizado (S14) em relação ao basal (S0), no GC. O valor do ACT foi significativamente maior no GC em relação ao GNC após o curso de corticosteróide oral (S4) e ao final do protocolo (S14) (Tabela 4). A porcentagem de pacientes com ACT ≥ 20 pontos foi significativamente maior no GC após o curso de corticosteróide oral (S4) e ao final do protocolo (S14), em relação ao basal. No GNC não observamos aumento significativo na porcentagem de pacientes com ACT ≥ 20 pontos entre as semanas de acompanhamento. A porcentagem de pacientes com ACT ≥ 20 pontos foi

significativamente maior no GC em relação ao GNC em todas as semanas de avaliação (Figura 5). Observamos correlação significativa entre os escores de ACQ e ACT ao final do protocolo ($r = -0,587$, $p < 0,001$) no GNC, mas não no GC ($r = -0,429$, $p = 0,097$).

Não observamos alteração significativa na dose de medicação de resgate no GNC. Já no GC observamos redução significativa na dose de medicação de resgate utilizada, que se manteve até o final do protocolo. Os pacientes do GC, ao final do estudo (S14), utilizavam menos doses de medicação de resgate por dia, em relação ao GNC, com significância estatística. Os pacientes do GC apresentaram aumento significativo na porcentagem de dias livres de sintomas em relação ao seu basal e ao final do acompanhamento apresentaram maior porcentagem de dias livres de sintomas em relação ao GNC (Tabela 4).

A avaliação da função pulmonar durante o tratamento padronizado apresentou melhora significativa do $VEF_1(L)$, $VEF_1(\%)$, relação VEF_1/CVF e variação com o broncodilatador no GNC, após o curso de corticosteróide oral (S4). Neste período também observamos redução da relação $VR/CPT(\%)$ e da $Raw(\%)$. Após a retirada do corticosteróide oral, no GNC observamos redução significativa do $VEF_1(\%)$ e aumento da $Raw(\%)$ (Tabela 5). No GC, observamos aumento do $VEF_1(L)$ e $VEF_1(\%)$, após o curso de corticosteróide oral (S4), aumento que permaneceu significativo até o final do tratamento (S14) (Tabela 5).

Tabela 4: Comparação do escore de ACQ e ACT, medicação de resgate (dose/dia) e dias livres de sintomas (%), entre o GNC e GC, durante protocolo sistemático

Grupo (n)	GNC (36)			GC (18)		
Semana	Basal	4	14	Basal	4	14
ACQ [§]	3,42 (2,89 - 4,07)	2,71 (1,85 - 3,57) *	2,57 (2,04 - 3,11)	2,65 (1,78 - 3,64)	1,71 (1,02 - 1,93)	0,93 (0,86 - 1,28) ^{† ‡}
ACT [§]	10 (7,5 - 14)	13 (10,5 - 14)	13 (12 - 15)	15 (9 - 17)	17,5 (15 - 12) [‡]	21,5 (19 - 23) ^{† ‡}
Resgate (dose/dia) [§]	3,3 (1,8 - 5,5)	2,7 (1,6 - 4,3)	2,4 (1,2 - 3,5)	1,8 (0,7 - 3,8)	0,7 (0,2 - 2,1) [‡]	0,2 (0 - 1,8) ^{† ‡}
DLS (%) [§]	0 (0 - 12)	7 (0 - 29)	0 (0 - 30)	9 (0 - 46)	50 (22 - 79)	86 (40 - 100) ^{† ‡}

ACQ: Questionário de Controle da Asma, ACT: Teste de Controle da Asma; DLS: Dias livres de sintomas; GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado

*p<0,05 GNC (Basal – S4); [†]p<0,05 GC (Basal – S14); [‡]p<0,05 GNC vs. GC; [§]Teste estatístico: Kruskal- Wallis

Tabela 5: Parâmetros de função pulmonar entre o GNC e GC

Grupo (n)	GNC (36)			GC (18)		
Semana	Basal	4	14	Basal	4	14
CVF (%)	65 (51 - 81)	79 (64 - 90)	70 (57 - 84)	68 (64 - 86)	83 (70 - 97)	81 (69 - 92)
VEF ₁ (L)	1,20(1,03 - 1,70)	1,78 (1,31 - 2,33)*	1,47 (0,95 - 1,96)	1,56 (1,04 - 1,79)	2,00 (1,44 - 2,32) [‡]	1,81 (1,21 - 2,30) [§]
VEF ₁ %	48 (36 - 63)	66 (48 - 82)*	59 (44 - 69) [†]	59 (36 - 65)	65 (51 - 86) [‡]	64 (43 - 79) [§]
VEF ₁ /CVF	67 (59 - 75)	75 (72 - 79)*	72 (62 - 80)	63 (52 - 69)	73 (66 - 79)	71 (61 - 78)
BD (%)	13 (8,5 - 27,5)	6 (1,5 - 16)*	10 (4,5 - 16)	10,5 (5 - 18)	5 (2 - 11)	3 (-0,3 - 11) [§]
VR/CPT (%)	158 (141 - 187)	140 (120 - 164)*	160 (135 - 174)	164 (131 - 196)	144 (122 - 177)	147 (136 - 173)
Raw (%)	254 (181 - 321)	179 (122 - 290)*	277 (162 - 351) [†]	304 (173 - 398)	200 (135 - 368)	232 (205 - 309)
DLCO (%)	103 (91 - 112)	113 (95 - 132)	106 (92 - 121)	100 (87 - 114)	109 (96 - 125)	105 (93 - 116)

CVF: Capacidade Vital Forçada, VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: Relação Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo sobre Capacidade Vital Forçada; BD (%): variação com broncodilatador; VR/CPT: relação entre Volume Residual sobre Capacidade Pulmonar

Total; Raw: Resistência das Vias Aéreas; DLCO: Difusão do Monóxido de Carbono; GNC: Grupo não controlado; GC: Grupo controlado

* p<0,05 GNC (Basal vs. S4); †p<0,05 GNC (S4 – S14); ‡ p<0,05 GC (Basal vs. S4); § p<0,05 GC (Basal vs. S14); Teste Estatístico: Kruskal-Wallis

ACQ: Questionário de Controle da Asma; GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado; S: semana

* $p < 0,05$ GNC (S0 – S14); † $p < 0,05$ GC (S0 – S14); ‡ $p < 0,05$ GNC vs. GC (S14); Teste estatístico: Kruskal-Wallis

Figura 3: Comparação do comportamento evolutivo do escore de ACQ, no GNC e GC durante o tratamento padronizado

ACQ: Questionário de Controle da Asma; GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado; S: semana.

* $p < 0,05$ GNC vs. GC; † $p < 0,05$ GC (S0-S4); ‡ $p < 0,05$ GC (S4-S14);

§ $p < 0,05$ GC (S0-S14); Teste estatístico: Fisher

Figura 4: Porcentagem de pacientes com ACQ < 1,57 no GNC e GC durante o protocolo sistemático.

ACT: Teste de Controle da Asma; GNC: grupo não controlado;
 GC: grupo controlado; S: semana.
 * $p < 0,05$ GNC vs. GC; † $p < 0,05$ GC (S0-S4); ‡ $p < 0,05$ GC (S4-S14);
 § $p < 0,05$ GC (S0-S14); Teste estatístico: Fisher

Figura 5: Porcentagem de pacientes com ACT ≥ 20 pontos no GNC e GC durante o protocolo sistemático

A comparação do comportamento evolutivo da inflamação das vias aéreas medida pela celularidade do escarro induzido demonstrou que os valores de eosinófilos apresentaram redução após o curso de CO (S4) nos dois grupos, com significância estatística somente no GNC (Tabela 6 e Figura 6). Neste grupo por sua vez, observamos aumento dos eosinófilos ao final do tratamento (S14), retornando aos níveis basais. No grupo que atingiu o controle, não ocorreu alteração significativa na porcentagem de eosinófilos durante o período de tratamento padronizado (Tabela 6 e Figura 6). Não observamos alteração significativa na porcentagem de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e células epiteliais nos dois grupos. A contaminação e a viabilidade das amostras encontravam-se adequadas (Tabela 6). Não observamos diferença significativa entre a porcentagem de pacientes com eosinófilos <3% no GNC e GC durante o acompanhamento com tratamento padronizado (Figura 7). A porcentagem de eosinófilos não apresentou correlação com ACQ e ACT em ambos os grupos. Não ocorreu alteração significativa nos valores de FeNO durante o período de tratamento em ambos os grupos (Tabela 6 e Figura 8).

Tabela 6: Comparação do comportamento evolutivo da celularidade do escarro induzido e FeNO durante o período de tratamento no GNC e GC

Grupo (n) Semana	GNC (36)			GC (18)		
	0	4	14	0	4	14
TC (X 10 ⁶ cels/ml)	0,103 (0,045- 0,266)	0,081 (0,048 - 0,237)	0,100 (0,053-0,278)	0,067(0,046-0,257)	0,132(0,049-0,208)	0,079 (0,051-0,184)
NAC (X 10 ⁶ cels)	200 (118 - 570)	213 (91- 630)	268 (118 - 867)	160,8 (86,7-376,0)	247,4 (63,7-399,0)	174,8 (78,4-298,0)
TCC (X 10 ⁶ cels/ml)	0,495 (0,240-1,385)	0,455 (0,300 -1,455)	0,525 (0,300 - 1,610)	0,30 (0,23-1,12)	0,66 (0,35-1,30)	0,37 (0,23-0,50)
Eosinófilos (%)	12,5 (4,5 - 29)	3 (1 - 10) *	11 (4,5 – 21,5)	6,5 (2 - 29)	2 (1 - 6)	3 (2 - 12)
Neutrófilos (%)	52 ± 18	53 ± 21	52 ± 18	49 ± 21	58 ± 20	52 ± 24
Linfócitos (%)	2 (2-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Macrófagos (%)	12 (6 - 19)	10,5 (5,5 - 23,5)	12 (6-20)	10 (5 – 11)	16 (7 – 23)	8 (5 – 16)
Células epiteliais (%)	10 (6 - 17,5)	11,5 (7-34)	9 (5-16)	10 (8 - 36)	8 (5 – 16)	6 (3 – 48)
Contaminação (%)	2 (0,7 - 5)	1,7 (0,6-4,3)	1,6 (0,5 -5,4)	3,7 (2,5 – 4,3)	1,8 (1,2 – 6,3)	3,3 (0,5 – 7,9)
Viabilidade (%)	76 (66 - 86)	73 (55 - 79)	77 (62 - 83)	75 (59 – 90)	79 (68 – 86)	76 (60 -81)
FeNO (ppb)	28 (21 - 42)	24 (18 - 33)	30 (23 - 36)	30 (21 - 48)	28 (20 – 35)	23 (21 - 33)

TC: Total de células; NAC: Número absoluto de células; CTC: Contagem total de células por peso; FeNO: fração exalada do óxido nítrico; GNC: Grupo não controlado; GC: Grupo controlado. *p<0.05; GNC (S0 vs. S4) Teste Estatístico: Kruskal-Wallis

GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado; S: semana
 * $p < 0,05$ GNC (S0 – S4): Teste estatístico: Kruskal-Wallis

Figura 6: Comparação do comportamento evolutivo dos eosinófilos (%) no escarro induzido, entre o GNC e GC, durante o tratamento padronizado

GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado; S: semana
 $p > 0,05$; Teste estatístico: Fisher

Figura 7: Porcentagem de pacientes com eosinófilos < 3% no GNC e GC, durante o tratamento padronizado

FeNO: Óxido nítrico exalado; GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado;
 S: semana
 $p > 0,05$; Teste estatístico: Kruskal-Wallis

Figura 8: Comparação do comportamento evolutivo do FeNO (ppb) entre o GNC e GC, durante o tratamento padronizado

A aderência ao CO foi analisada pela dosagem do cortisol sérico e presença de prednisona e/ou prednisolona séricas. Os valores de cortisol, após o curso de corticosteróide oral, não apresentaram diferença significativa entre o GNC e GC (7,3 (2,1-14,8) vs. 10,3 (4 - 16), $p=0.551$, respectivamente). A porcentagem de pacientes com cortisol $< 5,4 \mu\text{g/dL}$ foi semelhante nos dois grupos (39% vs. 28%, $p=0,55$). Vinte e um (38,9%) pacientes, sendo 14 (66,7%) do GNC e 7 (33,3%) do GC, coletaram amostra de sangue para análise da presença de prednisona e/ou prednisolona séricas. A porcentagem de pacientes com presença ou não de prednisona e/ou prednisolona séricas nos dois grupos, encontra-se na Figura 9. Não observamos diferença significativa entre a porcentagem de pacientes com resultado positivo e negativo, entre o GNC e GC.

Observamos que antes do tratamento padronizado, com curso de CO, não havia diferença significativa na porcentagem de pacientes que apresentaram exacerbação, entre o GNC e o GC. Por outro lado, 2 semanas após a introdução do tratamento padronizado (S4), o GNC apresentou significativamente maior porcentagem de pacientes que apresentaram exacerbação, em relação ao GC, que se manteve durante todo o acompanhamento (Figura10).

GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado;
* $p < 0,05$ Positivo vs. Negativo; Teste estatístico: Fisher

Figura 9: Porcentagem de pacientes com prednisona e/ou prednisolona sérica, no GNC e GC.

GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado; S: semana

* $p < 0,05$ GNC vs. GC; Teste Estatístico: Fisher

Figura 10: Porcentagem de pacientes que apresentaram exacerbação durante o protocolo sistemático com tratamento padronizado, no GNC e GC

Os dois grupos apresentaram baixa QVRS na condição basal (S2), sendo que o comprometimento foi significativamente maior no GNC em relação ao GC, em todos os domínios do SGRG. Após o período de tratamento (S14) o GNC apresentou melhora da QVRS com significância nos domínios de atividade, impacto e total do SGRQ, enquanto o GC apresentou melhora nos domínios de sintomas, impacto e total. Ao final do tratamento padronizado (S14) o GC apresentou QVRS significativamente melhor do que o GNC em todos os domínios do SGRQ (Tabela 7). O GC apresentou tendência a ter maior porcentagem de pacientes com variação ≥ 4 pontos no domínio total do SGRQ (89% vs. 61%, $p=0,058$) quando comparado ao GNC, indicando tendência de melhora clínica na QVRS. No questionário SF-36, os dois grupos apresentaram baixa QVRS na condição basal (S2), sendo que o comprometimento foi significativamente maior no GNC em relação ao GC nos domínios de aspectos físicos e estado geral da saúde. Após o período de tratamento (S14) não ocorreu alteração significativa da QVRS no GNC para todos os domínios do SF-36 enquanto o GC apresentou melhora significativa nos domínios referentes a vitalidade e aspectos emocionais. Ao final do tratamento padronizado, o GC apresentou QVRS significativamente melhor do que o GNC nos domínios de capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral da saúde, vitalidade e aspectos sociais (Tabela 7).

Tabela 7: Escore de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), avaliada pelo SGRQ e SF-36, no GNC e GC, na condição basal (S2) e após tratamento padronizado (S14)

Grupo Semana	GNC		GC	
	S2	S14	S2	S14
SGRQ				
Sintomas	67 ± 13	59 ± 18	56 ± 21 *	24 ± 20 [‡] §
Atividade	83 ± 15	75 ± 19 [†]	70 ± 22 *	56 ± 26 §
Impacto	67 ± 12	56 ± 17 [†]	56 ± 17 *	35 ± 17 [‡] §
Total	70 ± 13	63 ± 15 [†]	59 ± 16 *	40 ± 17 [‡] §
SF-36				
Saúde física				
Capacidade funcional	31 ± 20	37 ± 21	50 ± 25	60 ± 24 §
Aspectos físicos	20 ± 29	41 ± 40	35 ± 33 *	69 ± 37 §
Dor	39 ± 19	45 ± 26	50 ± 27	46 ± 28
Estado geral de saúde	37 ± 18	44 ± 19	53 ± 20 *	60 ± 18 §
Saúde mental				
Vitalidade	42 ± 21	45 ± 21	47 ± 16	59 ± 17 [‡] §
Aspectos sociais	52 ± 27	58 ± 25	60 ± 26	75 ± 22 §
Aspectos emocionais	40 ± 46	48 ± 41	30 ± 38	65 ± 45 [‡]
Saúde mental	52 ± 25	56 ± 23	52 ± 22	63 ± 21

SGRQ: *St George's Respiratory Questionnaire*; SF-36: *SF-36 Questionnaire, Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey*; GNC: Grupo não controlado; GC: Grupo controlado

*p<0,05 GNC vs. GC (S0); [†]p<0,05 GNC (S0 vs. S14); [‡]p<0,05 GC (S0 vs. S14); § p<0,05 GNC vs. GC (S14); Teste estatístico: teste t.

Os escores de qualidade de vida, tanto do SGRQ quanto do SF-36, em quase todos os domínios para o GNC, apresentaram correlação significativa com os escores de ACT e ACQ após o tratamento padronizado. No GC, somente os domínios do SGRQ apresentaram correlação significativa com ACT e ACQ (Tabela 8). Os escores de QVRS, tanto no GNC quanto no GC, ao final do tratamento padronizado, não apresentaram correlação com os valores de função pulmonar (VEF1 % e VR/CPT).

Não observamos diferença significativa no escore de ansiedade e na porcentagem de pacientes com ansiedade moderada (escore de IDATE $\geq$ 30) e grave (escore de IDATE $\geq$ 50), entre os GNC e GC, na condição basal (S2). O escore de depressão foi semelhante nos dois grupos e a porcentagem de pacientes com depressão moderada (escore de BDI $\geq$ 19) e grave (escore de BDI $\geq$ 30) também não apresentou diferença significativa entre os grupos. Não ocorreu diferença significativa nos escores de IDATE e BDI e na porcentagem de pacientes com ansiedade e depressão nos dois grupos, após o tratamento padronizado da asma (Tabela 9).

Tabela 8: Correlação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), através do SGRQ e SF-36, com os escores de controle (ACQ e ACT), no GNC e GC, na S14

Qualidade de vida	GNC (36)		GC (18)	
	ACQ	ACT	ACQ	ACT
SGRQ				
Sintomas	0,492 *	- 0,670 **	0,629 *	- 0,650 *
Atividade	0,28	- 0,423 *	0,604 *	- 0,504 *
Impacto	0,542 *	- 0,542 *	0,592 *	- 0,617 *
Total	0,479 *	- 0,567 **	0,683 *	- 0,665 *
SF-36				
Saúde física				
Capacidade funcional	- 0,502 *	0,496 *	- 0,279	0,319
Aspectos físicos	- 0,483 *	0,339	- 0,430	0,421
Dor	- 0,384 *	0,393 *	- 0,242	0,196
Estado geral de saúde	- 0,403 *	0,414 *	- 0,174	0,358
Saúde mental				
Vitalidade	- 0,463 *	0,436 *	0,064	- 0,173
Aspectos sociais	- 0,657 *	0,541 *	- 0,070	0,044
Aspectos emocionais	- 0,480 *	0,41 *	- 0,234	- 0,176
Saúde mental	- 0,457 *	0,349 *	0,021	- 0,157

ACQ: Questionário de Controle da Asma; ACT: Teste de Controle da Asma; SGRQ: *St George's Respiratory Questionnaire*; SF-36: *SF-36 Questionnaire, Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form*; S14: semana 14; GNC: Grupo não controlado; GC: Grupo controlado

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; Teste estatístico: Correlação de Pearson ou Spearman

Tabela 9: Escore de ansiedade (IDATE) e depressão (BDI) e porcentagem de pacientes com ansiedade e depressão moderada e grave no GNC e GC, na S2 e S14

	GNC (33)		GC (18)	
	S2	S14	S2	S14
IDATE (escore) *	36 ± 10	39 ± 10	38 ± 5	35 ± 13
IDATE ≥ 30, n(%) [†]	26 (79)	30 (91)	17 (94)	14 (78)
IDATE ≥ 50, n (%) [†]	3 (9)	6 (18)	1 (5)	2 (11)
BDI (escore) *	15 ± 10	13 ± 11	14 ± 8	11 ± 9
BDI ≥ 19, n (%) [†]	11 (33)	8 (24)	3 (17)	2 (11)
BDI ≥ 30, n (%) [†]	3 (9)	3 (9)	1 (5)	1 (5)

IDATE: *State-Trait Anxiety Inventory*, BDI: *Beck Depression Inventory*, GNC: grupo não controlado, GC: grupo controlado, S: semana

Teste Estatístico: * Teste t e [†] Exato de Fisher

No GNC não se observou correlação entre os escores de IDATE e os domínios do SGRQ, após o tratamento padronizado. Já os escores de IDATE apresentaram correlação significativa com os domínios referentes a estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e emocionais e saúde mental do SF-36. No GC não se observou correlação dos escores de IDATE com os domínios de SGRQ e SF-36 (Tabela 10). No GNC observamos correlação significativa do escore de BDI com os domínios impacto e total do SGRQ e com os domínios referentes a vitalidade, aspectos sociais e emocionais e saúde mental do SF-36. No GC, observou-se correlação significativa somente do escore de BDI com o domínio relativo a aspectos emocionais do SF-36 (Tabela 10).

Tabela 10: Correlação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde, através do SGRQ e SF-36, com os escores de IDATE e BDI, no GNC e GC, após o tratamento (S14)

QVRS (S14)	GNC		GC	
	IDATE	BDI	IDATE	BDI
SGRQ				
Sintomas	0,125	0,132	-0,13	-0,041
Atividade	0,302	0,169	-0,34	-0,004
Impacto	0,219	0,401 *	-0,19	0,125
Total	0,277	0,347 *	-0,29	0,056
SF-36				
Saúde física				
Capacidade funcional	-0,28	-0,267	0,401	-0,125
Aspectos físicos	-0,264	-0,213	0,068	-0,453
Dor	-0,256	-0,135	0,361	0,36
Estado geral de saúde	-0,480**	-0,173	-0,44	-0,013
Saúde mental				
Vitalidade	-0,456**	-0,553 **	-0,45	-0,065
Aspectos sociais	-0,360*	-0,530**	0,094	-0,369
Aspectos emocionais	-0,415*	0,356*	-0,08	-0,512*
Saúde mental	-0,578**	-0,817**	-0,42	-0,063

QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde; IDATE: *State-Trait Anxiety Inventory*; BDI: *Beck Depression Inventory*; SGRQ: *St George's Respiratory Questionnaire*; SF-36: *SF-36 Questionnaire, Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form*; GNC: grupo não controlado; GC: grupo controlado.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ Teste estatístico: Correlação de Pearson ou Spearman.

6 DISCUSSÃO

Os pacientes selecionados para participar do estudo, correspondem a aproximadamente 5,1% dos pacientes matriculados no ambulatório de asma. Este resultado é semelhante ao observado em outros estudos que reportam prevalência de 5% a 10% de asmáticos graves⁽¹⁰⁸⁾. Aproximadamente 2/3 não atingiram os critérios de controle pré estabelecidos, mesmo após o acompanhamento de acordo com protocolo sistemático e tratamento padronizado, ao contrário da hipótese inicial do estudo, demonstrando a dificuldade que esse grupo de pacientes apresenta para atingir o controle da asma. Apresentam baixa escolaridade e baixo nível sócio econômico. O GNC apresentou características que o diferenciaram do GC nos aspectos referentes ao predomínio de mulheres, maior porcentagem de ex-tabagistas, de piora de sintomas da asma no período menstrual e maior porcentagem de pacientes com exacerbação durante o tratamento padronizado. Após a introdução do tratamento proposto, o GNC apresentou resposta inflamatória, com redução significativa dos eosinófilos no escarro induzido e melhora funcional, mas com retorno ao padrão basal ao final do protocolo sistemático. Os dois grupos apresentaram baixa QVRS e alta porcentagem de pacientes com ansiedade. A QVRS melhorou significativamente após o tratamento padronizado da asma, mas o GNC ainda apresentou maior comprometimento da qualidade de vida ao final do estudo.

A observação de um grupo que não atinge o controle ao final do protocolo sistemático de seguimento com tratamento padronizado, leva-nos

a sugerir a hipótese de que alguns fatores poderiam estar relacionados ao não controle e destacar a gravidade da doença e/ou necessidade de maior dose de medicação neste grupo de pacientes. Embora se reconheça que a otimização da medicação é uma estratégia que resulta em obtenção do controle clínico, estudo recente demonstrou que uma parcela de aproximadamente 40% dos pacientes com asma não atinge os critérios de controle apesar do uso de altas doses de corticosteróide inalado associado à beta 2 agonista de longa duração e corticosteróide oral⁽¹⁰⁸⁾.

Em contraste com estudos prévios avaliando asmáticos graves no Brasil^(2,11,23,24,37,135), os pacientes incluídos no nosso estudo estavam em acompanhamento em ambulatório especializado, em hospital universitário, em tratamento regular de acordo com as diretrizes de manejo da asma. Usavam altas doses de corticosteróide inalado associado a beta₂ agonista de longa duração, com acesso a medicação gratuita, por período de aproximadamente 4 anos, tempo suficiente para atingir controle da sua doença. Apesar disso, não estavam controlados no momento da avaliação para o estudo. Destacamos ainda que pelo menos 1/4 e 1/3 dos pacientes do GNC e GC, respectivamente, utilizavam medicação adicional para asma, incluindo corticosteróide oral e inibidor de leucotrieno. A falta de controle se reflete também pelo frequente uso de medicação de resgate e da baixa porcentagem de dias livres de sintomas na condição basal.

Os aspectos relacionados ao não controle da asma são amplamente discutidos e englobam pontos complexos. Quando se discute a dificuldade de obtenção do controle definido pelas diretrizes de manejo da asma devem-

se levar em consideração os aspectos relacionados à gravidade, refratariedade, características inflamatórias peculiares da doença, limitação na estratégia do tratamento e o fator da aderência à medicação prescrita. Outro aspecto refere-se à utilização de desfechos individuais para avaliação do controle, que podem ser limitados e não refletir os pontos de interesse para o paciente, especialmente no que se refere à qualidade de vida, que depende de diversas variáveis da doença e não de um único desfecho. Esses fatores ainda representam um desafio para os médicos envolvidos no tratamento destes pacientes, apesar do amplo arsenal terapêutico atualmente disponível.

Os profissionais envolvidos no manejo dos pacientes asmáticos relatam dificuldade na utilização de uma única definição de controle da asma porque não há disponibilidade de uma ferramenta universalmente aceita para medida do controle. O controle da asma foi, durante muitas décadas, definido a partir dos sintomas. Entretanto, a percepção de sintomas não se correlaciona de maneira adequada com o nível de controle da doença, resultando em grande dissociação⁽²⁸⁾.

Mas, como medir o controle em uma doença tão heterogênea quanto a asma grave? Nesta coorte, além do controle clínico, utilizamos dois instrumentos que avaliam o controle. O ACQ apresentou bom desempenho neste grupo de pacientes, fato que pode eventualmente estar relacionado ao quesito de função pulmonar avaliado neste instrumento ou eventualmente ao período avaliado, que corresponde à última semana, cuja informação pelo pacientes pode ser de melhor precisão. O comportamento do escore de ACT

e a porcentagem de pacientes que atingiram o escore de controle no GNC demonstram a dificuldade que este grupo apresenta para atingir a pontuação do ACT que corresponde ao controle. Essa observação sugere a possibilidade da utilização de uma variação na pontuação do ACT como mais adequada para avaliar pacientes com asma de maior gravidade, possibilitando uma avaliação clínica que expresse de forma mais adequada a melhora do controle clínico. Os instrumentos se mostraram adequados para medir o controle nesta população, entretanto não haviam sido empregados anteriormente em populações exclusivas de asmáticos graves. Destaca-se ainda o fato de que esses instrumentos não incluem na sua avaliação o quesito referente à necessidade de utilização dos recursos da saúde em decorrência de exacerbações, que ocorrem com maior frequência nos pacientes com asma grave e relacionam-se a morbidade e altos custos da doença.

Vale ressaltar neste momento que apesar destes pacientes apresentarem asma não controlada, 30% dos pacientes excluídos durante o acompanhamento não preencheram os critérios de aderência pré estabelecidos e 15% não retornaram às consultas agendadas, representando 12% de falta de adesão ao tratamento proposto. Vários fatores podem estar envolvidos na falta de adesão ao tratamento de asmáticos graves, destacando-se a necessidade de uso de vários medicamentos, a maioria por via inalada; coexistência de condições que podem agravar a asma, como rinossinusite, DRGE, DPV e outros que por si só representam situações que

podem requerer medicações adicionais; maiores taxas de ansiedade e depressão; e ainda aspectos relativos ao alto custo do tratamento⁽³⁸⁾.

Apesar disso, a taxa de adesão a medicação inalada observada em nossos pacientes foi de 87,8%, semelhante aos 83,5% relatados em estudo nacional com asmáticos graves acompanhados e monitorados em serviço público de referencia, com fornecimento gratuito de medicação e atendimento multidisciplinar⁽³⁷⁾.

A não observação de supressão do cortisol sérico após o curso de corticosteróide oral poderia sugerir falta de aderência à medicação sistêmica. Por outro lado, o valor de cortisol sérico foi semelhante nos dois grupos, o mesmo ocorrendo com a porcentagem de pacientes que apresentaram supressão deste. De acordo com essas observações, sugerimos que nestes pacientes a dosagem de cortisol sérico não foi capaz de avaliar a aderência ao uso do corticosteróide oral. Apesar do pequeno número de pacientes nos quais tivemos a oportunidade de analisar a presença de prednisona e/ou prednisolona séricas, documentamos alta taxa de uso da medicação nos dois grupos.

Em relação à dose de medicação de resgate, vale destacar que os nossos pacientes do GNC utilizaram dose inferior à permitida apesar de não controlados. Tal postura sugere que eventualmente possamos estar frente ao problema relacionado ao temor que certos pacientes apresentam em relação aos efeitos colaterais do tratamento, principalmente em relação ao uso de corticosteróide e broncodilatadores.

Observamos um predomínio significativo de mulheres, no grupo que não atingiu os critérios de controle. Este fato também é demonstrado na coorte do estudo Enfumosa⁽²¹⁾, no qual o gênero feminino foi mais prevalente do que o masculino no subgrupo de pacientes graves. Diferentemente, esta prevalência de mulheres entre os asmáticos graves não foi observada no estudo SARP⁽¹⁹⁾. Este achado vem sendo relacionado ao fato de que as mulheres são mais disponíveis para frequentar com regularidade as consultas médicas, o que poderia constituir um viés de seleção de pacientes⁽²¹⁾. Entretanto, o predomínio de mulheres não é observado no grupo de asmáticos leve/moderados e controlado com baixas doses de corticosteróide na coorte do Enfumosa, levando os autores a sugerir que a asma grave seja uma doença gênero relacionada⁽²¹⁾. Em contrapartida, outro aspecto interessante está no fato de que entre as crianças com asma grave ocorre predomínio do gênero masculino, não observado quando se compara adultos com asma de início na infância ou na idade adulta⁽⁶⁷⁾.

A observação de sobrepeso e obesidade é discutida nos últimos anos, devido à alta prevalência de asma e obesidade, o que poderia sugerir uma associação fisiopatológica das duas condições. A alta prevalência de obesidade entre os asmáticos graves foi previamente descrita em coortes internacionais⁽²¹⁾. Embora ainda não se conheçam os mecanismos que relacionam a obesidade à asma grave, existem evidências de que esta interfere no controle clínico da asma^(18,136), fato não observado nos nossos pacientes.

Observamos uma tendência de maior porcentagem de atópicos entre os que não atingiram o controle da asma. Esta observação induz ao questionamento da possibilidade de que os pacientes do GNC eventualmente mantenham exposição a fatores desencadeantes ou agravantes ambientais que corroboram para a falta de controle da doença. A atopia é considerada o maior fator de risco para desenvolvimento da asma sendo a sensibilização aos aeroalérgenos domiciliares o aspecto de maior relevância⁽¹³⁷⁾. Por outro lado, os achados do Enfumosa⁽²¹⁾ e SARP⁽¹⁹⁾, com presença de atopia em 60% e 71% dos asmáticos graves, respectivamente, corroboram com a hipótese de que a atopia parece ter menor importância como fator preditor de desenvolvimento de doença mais grave, sugerindo que outros fatores, como infecção, possam estar relacionados ao desenvolvimento da doença de maior gravidade^(89,138).

O tabagismo ativo é considerado fator relevante, podendo interferir no controle da asma por estar relacionado a obstrução persistente ao fluxo aéreo e menor resposta ao corticóide⁽⁸⁶⁾. A prevalência da exposição à fumaça do tabaco é alta entre os asmáticos no nosso meio⁽¹⁰³⁾. Os nossos pacientes que não atingiram o controle apresentavam significativamente maior porcentagem de pacientes ex tabagistas, fato que pode estar relacionado ao não controle. Entretanto, o nosso objetivo de não deixar de incluir os ex tabagistas no estudo relaciona-se ao fato de que tínhamos interesse em estudar e avaliar os fatores de vida real relacionados ao não controle da asma. De qualquer forma, a determinação do COex demonstrou que os pacientes não eram tabagistas atuais.

A observação que provavelmente apresente maior repercussão relacionada a exposição ocupacional, refere-se a constatação de que mais de 60% dos pacientes estavam afastados de suas profissões devido a asma, demonstrando o impacto da doença na condição laborativa destes, em faixa etária produtiva. Este aspecto poderia estar relacionado ao comprometimento da qualidade de vida destes pacientes bem como apresentar repercussão na qualidade de vida e na condição socio-econômica de seus familiares.

Observamos alta utilização dos recursos da saúde, especialmente pela constatação de alta porcentagem de pacientes com necessidade de hospitalização por exacerbação de asma durante a vida. Embora estes pacientes estivessem em tratamento e recebendo corticosteróide inalado associado a beta₂ agonista de longa duração há pelo menos 4 anos, o grupo que não atingiu o controle ainda apresentava altas taxas de hospitalização no último ano, embora sem significância estatística, indicando o não controle da sua doença. Além disso, a necessidade prévia de internação em UTI e de EOT é consistente com a gravidade da doença destes pacientes e relatos de estudos internacionais demonstram necessidade de internação em UTI em aproximadamente 40% dos pacientes⁽¹⁹⁾ e de EOT em 10%⁽¹⁸⁾ a aproximadamente 20%⁽¹⁹⁾. Nossos dados refletem, mesmo que indiretamente, a sobrecarga gerada por estes pacientes ao sistema de saúde em nosso país, sendo responsáveis pela utilização desproporcional dos recursos financeiros, com alto custo direto e indireto da doença.

As exacerbações graves, definidas como aquelas que necessitam de uso de altas doses de corticosteróide ou de hospitalização, geralmente ocorrem em pacientes com asma grave. Dados demonstram taxas que variam de 1,5⁽¹³⁹⁾ a mais de 4 exacerbações por ano⁽¹⁴⁰⁾. Antecedente de exacerbação nos últimos 3 meses⁽¹⁴¹⁾ e comorbidades como rinossinusite grave, DRGE, infecção respiratória recorrente, alterações psicológicas, Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS)⁽¹⁴²⁾, sobrepeso/obesidade⁽¹⁴¹⁾ e tabagismo ativo⁽¹⁴³⁾ constituem fatores relacionados a ocorrência de exacerbações. A categorização de pacientes com asma grave através de análise de cluster em diferentes fenótipos demonstrou altas taxas de exacerbação nos subgrupos identificados, mas não destacou um subgrupo com maior propensão a apresentar exacerbação⁽¹⁴⁰⁾. No nosso estudo, após o início do tratamento padronizado com o curso de corticóide oral, observamos redução significativa na porcentagem de pacientes com exacerbação no grupo controlado, sugerindo que o tratamento instituído foi efetivo na prevenção de exacerbação neste grupo, durante o período de tempo de seguimento.

Nossos pacientes apresentam alta prevalência de comorbidades e fatores agravantes da asma, o que vai de encontro aos resultados de estudos prévios demonstrando que os asmáticos graves apresentam várias comorbidades^(2,19,85). A rinossinusite é a mais comum e é relatada como sendo o fator preditor mais importante para a gravidade da asma⁽¹⁴⁴⁾ podendo estar relacionada à eosinofilia no escarro⁽¹⁴⁵⁾ e interferir na manutenção da doença não controlada⁽¹⁴⁶⁾. O seu tratamento pode contribuir

para o controle clínico^(147,148) e funcional da asma, bem como melhorar a inflamação brônquica⁽¹⁴⁷⁾. Embora nossos pacientes apresentassem alta prevalência de rinosinusite, todos se encontravam em tratamento, com uso de corticosteróide local e uma parcela expressiva utilizava inibidor de leucotrieno. Além disso, não apresentavam sintomas clínicos importantes de exacerbação da rinosinusite que, por si só, nós considerássemos que justificasse a falta de controle da asma. E também, não observamos diferença significativa de prevalência de pacientes com rinosinusite entre o GNC e GC e desta maneira não consideramos este como um fator importante, neste momento, que estivesse relacionado à falta controle da asma destes pacientes. De qualquer forma, ressaltamos a importância de abordar este aspecto quando do manejo do paciente asmático.

A DRGE representa outra comorbidade comum entre os asmáticos e aproximadamente metade dos nossos pacientes apresentou DRGE. Não consideramos que a DRGE pudesse representar um fator isolado de manutenção da falta de controle da asma uma vez que estes pacientes utilizavam altas doses de inibidores de bomba de prótons (omeprazol 80 mg/dia) e pró cinéticos. Além disso, não observamos diferença significativa de prevalência de DRGE entre o grupo que não atingiu controle e o controlado. De qualquer forma, a relação entre asma e DRGE ainda apresenta controvérsias e não está bem estabelecida a existência de uma relação de causa entre ambas⁽¹⁴⁹⁾. Apesar das controvérsias, existem discussões de que a DRGE possa atuar como fator de exacerbação em pacientes com asma de difícil controle e dados demonstram prevalência de

75% de refluxo gastroesofágico associado a sintomas de asma em pacientes asmáticos graves⁽¹⁵⁰⁾. Por outro lado, estudos mostram prevalência semelhante de DRGE em asmáticos de difícil controle e naqueles que responderam a intervenção medicamentosa, e a identificação e o tratamento do refluxo não apresentou relação com a melhora do controle da asma^(151,152). Entretanto, dados demonstraram redução nas taxas de exacerbação e melhora na qualidade de vida de asmáticos tratados com altas doses de inibidores de bomba de prótons, sem, no entanto, observar-se melhora da função pulmonar⁽¹⁵³⁾. Portanto, os aspectos que relacionam asma e DRGE ainda permanecem em aberto.

Observamos baixa porcentagem de pacientes com DPV nos dois grupos, não configurando fator que interferiu no controle desses pacientes. A real prevalência da DPV não é bem conhecida, mas provavelmente é sub-diagnosticada. Pode ocorrer isoladamente, em pacientes sem doença respiratória, ou em associação com asma⁽¹⁵⁴⁾ e é considerado fator de confusão entre asmáticos graves no que se refere à dificuldade de obtenção do controle⁽¹⁵⁵⁾. A suspeita ocorre frente à discrepância entre o quadro clínico, funcional e o tratamento instituído para asma. Dados nacionais reportam suspeita clínica de DPV em 6,5% de 245 pacientes com asma, com confirmação por laringoscopia em 1,6%, dos quais 32,3% apresentavam asma não controlada⁽¹⁵⁶⁾. Torna-se importante o reconhecimento deste fator, especialmente entre pacientes com asma não controlada, uma vez que a persistência de sintomas nos portadores de DPV mimetiza os sintomas da asma culminando em aumento desnecessário da

medicação antiinflamatória. Além disso, a confirmação do seu diagnóstico pode evitar procedimentos invasivos desnecessários como EOT nos quadros que simulam exacerbação grave de asma.

A piora dos sintomas da asma relacionada ao uso de aspirina e de outros antiinflamatórios não hormonais é relatada por nossos pacientes. Esta condição pode precipitar broncoespasmo em 10-20% dos asmáticos e aparentemente é mais prevalente em pacientes com asma grave⁽¹⁵⁷⁾. No estudo TENOR, a exposição à aspirina esteve associada ao aumento da gravidade de asma^(158,159).

A maior prevalência de pacientes com piora de sintomas da asma no período menstrual foi o fator que diferenciou, do ponto de vista de presença de fatores agravantes, o grupo que não atingiu o controle e o grupo controlado nos nossos pacientes. A piora de sintomas da asma no período menstrual é relatada em diversos estudos e relacionada às alterações hormonais⁽¹⁶⁰⁾. Não existe uma definição bem estabelecida para esta condição⁽¹⁶¹⁾, utilizando-se a piora dos sintomas relacionados à fase menstrual para caracterizá-la. Reconhecemos que esta foi a forma de questionamento desta condição entre as nossas pacientes, o que sem dúvida pode representar uma limitação. Por outro lado, dados demonstram que pacientes que relatam piora da asma no período menstrual apresentam doença mais grave⁽¹⁶¹⁾ sugerindo a necessidade de melhor esclarecimento das mulheres e da classe médica acerca desta condição.

A presença de roncos noturnos e sonolência diurna nos nossos pacientes foram estabelecidas utilizando-se critérios clínicos de anamnese,

não sendo utilizados questionários estruturados ou métodos específicos de diagnóstico, o que sem dúvida representa uma limitação na análise destes dados. Tais sintomas poderiam estar relacionados à presença SAOS, especialmente se relacionarmos estes sintomas a presença da obesidade nos nossos pacientes. De qualquer forma, não observamos diferença significativa na prevalência de roncos noturnos e sonolência diurna entre os dois grupos. Este fato também foi demonstrado em estudo que investigou fatores de risco de exacerbação frequente em pacientes com asma grave, cujo critério de avaliação para SAOS também foi clínico⁽¹⁴²⁾. Por outro lado, dados demonstram que o alto risco de SAOS, avaliada por questionário específico, está associado à asma não controlada⁽¹⁶²⁾. Portanto, asmáticos não controlados devem ser avaliados para presença da síndrome.

Embora os nossos pacientes apresentem doença grave, observou-se na espirometria, após tratamento padronizado, presença de distúrbio ventilatório obstrutivo moderado no grupo não controlado. Os pacientes que atingiram controle apresentavam obstrução de menor gravidade, embora sem diferença significativa entre os grupos, no que se refere aos valores de $VEF_1(\%)$. Os parâmetros de função pulmonar analisados após o período de tratamento não discriminaram os dois grupos. Esta observação ressalta o aspecto abordado na definição da ATS⁽¹⁷⁾, na qual a presença de alteração da função pulmonar não é um item obrigatório, constituindo um dos sete critérios menores a serem analisados. Outro aspecto por nós observado na função pulmonar refere-se à presença de aprisionamento aéreo nos dois grupos, mesmo após tratamento otimizado e padronizado, demonstrado pela

relação VR/CPT aumentada na pletismografia e CVF (%) diminuída no grupo não controlado. Tais achados sugerem a possibilidade da existência de alterações persistentes nas vias aéreas periféricas, possivelmente remodelamento, apesar do uso de altas doses de corticosteróide inalado. Existem dados prévios demonstrando presença de aprisionamento aéreo associado às formas mais graves de asma⁽¹⁶³⁾, mas as alterações funcionais relativas à presença de aprisionamento aéreo nos nossos pacientes também foram observadas naqueles que atingiram os critérios de controle, sugerindo que a obtenção do controle clínico não esteve relacionada ao comprometimento das vias aéreas periféricas nesta população.

Observamos entre os nossos pacientes, persistência de inflamação eosinofílica nos dois grupos, mesmo após tratamento padronizado, que não se correlacionou com os instrumentos de medida de controle (ACQ e ACT). A inflamação eosinofílica das vias aéreas está presente na asma clássica e frequentemente associada à atopia, mas responde favoravelmente ao tratamento antiinflamatório. A utilização de doses médias a altas de corticosteróide inalado por período superior a 3 meses é considerado suficiente para promover redução significativa dos eosinófilos no escarro induzido. Em contrapartida, a redução da dose ou a interrupção do tratamento pode resultar em aumento da inflamação⁽¹⁶⁴⁾.

Vários questionamentos são feitos acerca das causas relacionadas à persistência de inflamação eosinofílica em asmáticos graves. Apesar dos aspectos relativos à resistência ao corticosteróide, alternativas são discutidas sugerindo que a medicação inalada poderia ter dificuldade de

acesso às regiões das vias aéreas aonde persiste o processo inflamatório, mais especificamente as pequenas vias aéreas⁽¹⁶⁵⁾ ou ainda as vias aéreas altas, incluindo os seios paranasais⁽¹⁴⁵⁾. Os nossos pacientes estavam em tratamento com corticosteróide inalado por tempo suficiente para observação de resposta ao tratamento, mas ainda apresentavam inflamação eosinofílica das vias aéreas. Esses dados estimulam a discussão de que embora possa representar uma característica da doença, ou um fenótipo específico, este achado também poderia relacionar-se à terapia inadequada com corticosteróide, seja em decorrência de comprometimento da aderência, ou mesmo como consequência de prescrição inadequada, por subestimar a dose necessária de medicação, de acordo com demonstrado em estudo prévio⁽⁵²⁾.

A observação de persistência da inflamação e a discussão decorrente dos aspectos a isto relacionados indicam de maneira mais contundente a necessidade que tínhamos de acompanhar estes pacientes prospectivamente, em protocolo sistemático, com a introdução de tratamento padronizado e otimizado, com o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento antiinflamatório.

Ao analisarmos de forma prospectiva o comportamento das características inflamatórias durante o protocolo com tratamento padronizado, observamos que aqueles que atingiram o controle apresentavam, desde o início do acompanhamento, valores inferiores de eosinófilos, em relação ao grupo que não atingiu o controle. Embora essa diferença não seja significativa do ponto de vista estatístico, resta-nos

especular o peso que tal achado poderia representar em relação aos aspectos clínicos, uma vez que aqueles que atingiram controle eram menos inflamados previamente, pelo menos no que se refere às características do escarro induzido. Essa observação sugere que este fator pudesse estar relacionado à obtenção do controle ao final do tratamento padronizado.

Em contrapartida, o grupo que não atingiu o controle, apesar de maior porcentagem de eosinófilos na fase inicial, apresenta resposta significativa, com redução da inflamação eosinofílica, após o curso de corticosteróide oral. A redução da inflamação foi acompanhada por redução significativa do ACQ, indicando tendência ao controle. Entretanto, observa-se ocorrência de aumento dos eosinófilos, embora não significativa, após a suspensão da medicação sistêmica, sugerindo a necessidade de tratamento antiinflamatório mais efetivo neste grupo.

A persistência de inflamação eosinofílica das vias aéreas, em vigência de corticosteróide inalado, já foi documentada anteriormente em outros estudos^(53,54,166), entretanto, a normalização de eosinófilos no escarro induzido de asmáticos graves, em uso de altas doses de corticosteróide, foi obtida após tratamento com corticosteróide intramuscular e acompanhada de melhora da função pulmonar e redução da necessidade de medicação de resgate, mesmo em pacientes que já estavam em uso de corticosteróide oral⁽⁸²⁾. O fato dos nossos pacientes, que não atingiram controle, apresentarem redução significativa da inflamação eosinofílica com o tratamento antiinflamatório sistêmico sugere-nos que estes pacientes possam necessitar da administração de corticosteróide em doses mais altas,

período mais prolongado, alteração na via de administração ou ainda de alternativas terapêuticas.

Nos nossos pacientes o óxido nítrico exalado não se alterou com o tratamento, mantendo-se normal nos dois grupos durante todo o acompanhamento, apesar dos pacientes apresentarem inflamação eosinofílica na condição basal. Portanto, o FeNO não identificou a persistência de eosinófilos nas vias aéreas destes pacientes. Deve-se ressaltar, entretanto, que os dados em relação à diferenciação dos níveis de gravidade da asma através dos valores de FeNO são controversos. Enquanto estudos não demonstram evidências de tal correlação ⁽¹⁹⁾, outros evidenciam boa correlação entre os valores de FeNO e a classificação de gravidade da asma pelos critérios da GINA⁽¹⁶⁷⁾. Ou ainda diferenciam subgrupos de asmáticos graves com inflamação eosinofílica persistente dos com asma leve/moderada ou grave sem inflamação eosinofílica⁽¹⁶⁸⁾. Inclusive, dados recentes sugerem que o FeNO pode ser usado para identificar pacientes com asma grave não controlada que podem responder a altas doses de corticosteróide inalado ou sistêmico⁽¹⁶⁹⁾.

Independentemente da definição utilizada para caracterizar os asmáticos graves, estes representam um grupo de pacientes que permanece sintomático e que apresentam comorbidades relacionadas à doença e às altas doses de corticóides utilizadas. O emprego de marcadores não invasivos de inflamação eosinofílica das vias aéreas, seja o escarro induzido ou o óxido nítrico exalado, pode constituir ferramenta importante no sentido de identificar persistência de eosinófilos ou alteração no tipo de

inflamação em resposta à mudança na dose do corticosteróide. Da mesma forma, a ausência de inflamação eosinofílica direcionaria a conduta para outra modalidade terapêutica ao invés de aumento escalonado do corticosteróide.

Tanto o grupo não controlado quanto o controlado, apresentavam baixa qualidade de vida relacionada à saúde, nos aspectos específicos e genéricos, no momento da inclusão no estudo. Os valores obtidos no SGRQ são comparáveis a um grupo de pacientes com DPOC do nosso ambulatório⁽¹⁷⁰⁾ e quase o dobro quando comparados a pacientes idosos com asma leve-moderada e DPOC ⁽¹⁷¹⁾. Após o tratamento padronizado, observamos melhora de QVRS nos dois grupos, mas o maior impacto foi observado no grupo que atingiu controle. Mesmo após tratamento padronizado, os pacientes do grupo não controlado apresentavam maior comprometimento da qualidade de vida, com repercussão em todos os domínios específicos relacionados à doença respiratória, e em alguns aspectos genéricos relacionados à saúde física e mental. O GC apresentou tendência de maior porcentagem de pacientes com melhora clínica significativa de qualidade de vida relacionada aos aspectos referentes à doença respiratória. Tais observações demonstram o impacto positivo do tratamento e do controle da asma na QVRS nestes pacientes. A baixa qualidade de vida esteve relacionada de forma significativa ao pior controle da asma, avaliado pelos escores de controle clínico, tanto do ACQ quanto do ACT, nos dois grupos, para os domínios do questionário específico. Entretanto, somente o GNC apresentou correlação significativa do controle

com os domínios genéricos de qualidade de vida. Portanto, o questionário específico para doenças respiratórias apresenta melhor correlação com os instrumentos para avaliar controle da asma. O SGRQ mostrou-se útil na avaliação da melhora da qualidade de vida em resposta ao tratamento em asmáticos graves provavelmente por ter capacidade de captar aspectos complexos relacionados às características próprias da doença.

Um aspecto interessante a ressaltar refere-se à falta de correlação observada em nossos pacientes, entre os instrumentos utilizados para avaliação de qualidade de vida e a função pulmonar (VEF_1 e VR/CPT). Estudos prévios relatam correlação significativa dos domínios do SF-36 com sintomas, escores clínicos de gravidade ⁽¹⁷²⁾ e função pulmonar^(173,174). Nossas observações tornam-se relevantes, pois indicam que a qualidade de vida pode ser utilizada como uma medida objetiva do comprometimento pessoal causado pela asma, independente dos valores de função pulmonar.

Observamos alta prevalência de pacientes com ansiedade moderada nos dois grupos, fato não observado em relação à depressão. Essa condição nos nossos pacientes não se alterou com o tratamento da asma nos dois grupos, embora, alguns estudos relacionem sintomas de ansiedade e de depressão como fatores associados à dificuldade de controle da asma ⁽³¹⁾. Dispomos de poucos dados nacionais avaliando as alterações de humor em pacientes portadores de doença pulmonar, mas recentemente, dados foram publicados demonstrando maior frequência de sintomas de ansiedade e depressão entre pacientes asmáticos, quando comparados aos portadores

de DPOC, sugerindo que tais alterações poderiam representar fatores para mantê-los de difícil controle⁽¹⁰⁰⁾.

Vários fatores psicossociais e emocionais podem estar associados à falta de controle da asma, aumento pela procura dos serviços de saúde, episódios de asma quase fatal e aumento na mortalidade^(175,176) provavelmente relacionadas à falta de aderência a medicação prescrita, irregularidade no seguimento médico e manejo não adequado da asma. Estes dados reforçam as recomendações de se proceder à avaliação de ansiedade e depressão em pacientes com asma, devido à influência destes fatores na qualidade de vida destes pacientes⁽¹⁷⁷⁾.

O impacto mais relevante nos nossos pacientes correlacionou-se aos escores de depressão e qualidade de vida no aspecto específico do SGRQ relacionado ao domínio impacto e total após tratamento para asma, no grupo não controlado. Neste mesmo grupo, tanto ansiedade quanto depressão se correlacionou com os aspectos de saúde mental do instrumento genérico. Nos pacientes que atingiram controle somente a depressão se correlacionou com os aspectos emocionais. A relação entre causa e consequência dos fatores psicossociais com o controle da asma e a qualidade de vida relacionada à saúde ainda encontra-se em aberto. Ao invés de constituir a causa, as alterações psicológicas poderiam resultar da falta de controle da asma, mas de qualquer forma, independentemente de ser causa ou consequência, este fator poderia representar uma área de potencial intervenção nos pacientes com asma grave.

Apresentamos algumas limitações neste estudo. Os pacientes foram selecionados em um único centro, que tem como característica de ser um hospital universitário, de atenção terciária e, portanto de alta complexidade e não foram comparados a um grupo controle. Assim sendo, os dados aqui apresentados não podem ser extrapolados para todos os asmáticos. Reconhecemos que a definição de critérios estritos de seleção resultou em dificuldade de inclusão e ao final do período de acompanhamento com protocolo sistemático e tratamento padronizado, obtivemos um pequeno número de pacientes. Por outro lado, estes critérios propiciaram a seleção de pacientes que realmente apresentam asma grave não controlada, fato confirmado por suas características clínicas. Outra limitação refere-se a alguns dados referentes à comorbidades e utilização do sistema de saúde que foram colhidos a partir de informação do paciente.

Em síntese, nossos pacientes apresentam asma grave não controlada apesar de tratados. Podem atingir o controle de acordo com critérios estabelecidos, após um protocolo sistemático de acompanhamento e tratamento padronizado. Entretanto, essa taxa observada de controle é inversa à hipótese inicial do estudo.

Estes pacientes, apesar da influencia de fatores genéticos e ambientais, apresentam características semelhantes a outras coortes internacionais, principalmente no que se refere à prevalência de mulheres, obesidade, atopia, várias comorbidades, alta utilização do sistema de saúde e baixa QVRS.

O GNC apresentou como principais características, que o diferenciaram do GC, o predomínio de mulheres, o ex-tabagismo, a piora de sintomas da asma no período menstrual e a ocorrência de maior porcentagem de exacerbações apesar do tratamento proposto.

Observamos resposta da inflamação eosinofílica no escarro induzido, ao uso de corticosteróide oral. Entretanto, no GNC o comportamento dos eosinófilos sugere necessidade de doses mais altas, período de tratamento mais prolongado, alteração na via de administração ou ainda alternativas terapêuticas. O FeNO não identificou inflamação eosinofílica nestes pacientes e não se alterou com o uso de corticosteróide oral.

Os nossos pacientes apresentaram baixa QVRS que melhorou com o tratamento padronizado proposto para a asma com dados que sugerem que a falta de controle interfere em aspectos mais complexos do cotidiano dos pacientes. A qualidade de vida engloba aspectos que ultrapassam o comprometimento funcional, havendo diferenças na visão do médico e do paciente em relação a esta abordagem. A QVRS é uma ferramenta útil para medir o impacto da doença nesses pacientes.

Os dois grupos apresentaram alta prevalência de ansiedade que não se modificou com o tratamento padronizado proposto para a asma.

A identificação de um grupo não controlado indica a necessidade de aprofundar a investigação dos fatores relacionados ao não controle, abordando os aspectos relativos às características clínicas e patológicas, bem como identificando possíveis fenótipos e “clusters”.

7 CONCLUSÕES

- Pacientes com asma grave podem atingir o controle da doença. Mas uma parcela importante não atinge o controle mesmo após seguimento supervisionado com tratamento padronizado para a asma. Os pacientes deste estudo apresentam características semelhantes aos de outras coortes internacionais de asmáticos graves.

- A inflamação eosinofílica presente nos asmáticos graves respondeu ao tratamento instituído. Entretanto, no grupo que não atinge o controle observamos a possibilidade da necessidade de doses mais altas de corticosteróide, período de tratamento mais prolongado, alteração na via de administração ou ainda alternativas terapêuticas. O óxido nítrico exalado não identificou inflamação eosinofílica nestes pacientes e não se alterou com o uso do corticosteróide oral.

- Pacientes com asma grave apresentam baixa qualidade de vida relacionada à saúde, com resultados comparáveis aos de pacientes com DPOC. A qualidade de vida relacionada à saúde melhora com o tratamento da asma. O maior impacto foi observado no grupo que atinge o controle. A falta de correlação

entre qualidade de vida e função pulmonar indica que a qualidade de vida engloba aspectos complexos relacionados à visão do paciente. Desta forma, pode ser utilizada como uma medida objetiva do comprometimento pessoal causado pela asma e de resposta terapêutica, independente dos valores funcionais.

- Observamos alta prevalência de pacientes com ansiedade, que não se modificou com o tratamento padronizado para a asma, mas correlacionou-se com a qualidade de vida relacionada à saúde. O tratamento da ansiedade poderia representar uma área de potencial intervenção nos pacientes com asma grave.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS (versão Novembro/2006)
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO : M F
DATA DE 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 DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO.....
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
-

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Fatores associados à dificuldade do controle da asma: avaliação sistemática e caracterização dos fatores histológicos relacionados à resposta ao tratamento.

2. PESQUISADOR: Prof Dr Rafael Stelmach
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente da Pneumologia
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 53505
UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Pneumologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO X

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: A asma é uma inflamação das vias aéreas que leva a uma diminuição da passagem do ar através dos brônquios que são os canais que levam o ar para o interior dos pulmões. O tratamento está direcionado para promover o controle dos sintomas e prevenir as crises com a utilização de medicações que irão reduzir a inflamação.

Apesar do tratamento, existe um grupo de pacientes que apresentam uma doença mais grave e que necessitam de maior quantidade de medicamentos ou mantêm sintomas e crises freqüentes apesar da medicação.

Estamos realizando um estudo com o objetivo de determinar os fatores que impedem ou dificultam o controle da asma moderada ou grave e conhecendo-os, conseguir o controle desse grupo de pacientes.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Se concordar em participar deste estudo, você será um entre 90 pacientes que estarão sendo tratados e avaliados. Este estudo durará aproximadamente 14 semanas e você deverá comparecer a aproximadamente 8 consultas no período. A partir da sua concordância em participar do estudo, passaremos por várias etapas.

Conduta frente aos pacientes que apresentarem crise da asma: se você tiver crise de asma em qualquer momento durante o estudo você será medicado com corticosteróide sistêmico (Prednisona 40 mg/dia por 7 (sete)

dias) e antibiótico (Levofloxacina 500 mg/dia por 7 (sete) dias), e em seguida será mantido no estudo com acompanhamento.

Visita de Seleção (Visita 0): Na primeira consulta seu médico irá fazer uma seleção através de perguntas para preenchimento de uma ficha que terá informações sobre sua saúde, seu histórico médico atual e anterior, informações sobre seus hábitos, ocupações profissionais, medicação utilizada para a asma e para outras doenças e irá realizar um exame físico para auscultar o coração e o pulmão e medição da pressão arterial e do batimento cardíaco. A partir desses dados sua doença (a asma) será classificada quanto à gravidade em leve, moderada ou grave.

Será então solicitada a realização dos seguintes exames:

- espirometria** (exame de assopro) **antes e depois da utilização de um medicamento broncodilatador** para avaliar a sua capacidade respiratória;
- **teste cutâneo** (Prick) realizado na pele, com utilização de substâncias para avaliação de alergia;
- **dosagem de IgE** no sangue que é realizada em uma amostra de sangue e é uma substância utilizada, entre outras coisas, para avaliação de processos alérgicos;
- **exame de escarro induzido (EI)** que é realizado com a coleta de escarro eliminado após inalação de uma solução salina a 3% e que será analisado posteriormente em relação à quantidade e tipos de células encontrados para avaliação da inflamação que está ocorrendo no interior dos brônquios; o líquido sobrenadante será guardado para análise posterior de substâncias em casos que forem necessários;
- **determinação do óxido nítrico exalado (NOex)** que é uma substância que pode ser medida no ar que nós expiramos (eliminamos) e que encontra-se aumentada em alguns asmáticos, sendo a sua coleta realizada através da expiração do ar dos pulmões em um aparelho e coletado em um balão.

Teste de broncoprovocação com metacolina: exame no qual você irá fazer inalações com uma substância, a metacolina, que irá estimular os brônquios (canais que levam o ar para dentro e para fora dos pulmões) para avaliar se eles ficam mais estreitados. Durante o exame você irá fazer inalações repetidas e em seguida irá assoprar em um aparelho para medida da capacidade dos pulmões.

Prova de função pulmonar completa – pletismografia : que consiste de um exame no qual você irá soprar o ar do interior dos pulmões através de um aparelho que irá realizar diversas medidas da sua capacidade pulmonar; durante esse exame você irá também respirar uma substância (o nitrogênio) para ser possível fazer uma das medidas da sua capacidade pulmonar.

Dosagem de monóxido de carbono: que é uma substância que pode ser medida no ar que nós expiramos (eliminamos) e que se encontra aumentada em pessoas que fumam, sendo a sua coleta realizada através da expiração do ar dos pulmões em um aparelho que faz a medida da substância.

Questionários: serão aplicados o **Questionário de Controle da Asma (ACQ)** e **Teste de Controle da Asma (ACT)** que são perguntas que você irá responder para que possamos avaliar se a sua asma esta controlada ou não.

Após essa avaliação inicial e durante a realização desses exames você continuará utilizando a sua medicação habitual para asma e será orientado quanto ao preenchimento do diário de sintomas no qual você irá marcar todos os dias, duas vezes por dia (manhã e noite), durante duas semanas, os resultados das medidas de pico de fluxo expiratório (PEF) realizadas em um medidor, fornecido por seu médico, no qual você deverá soprar por três vezes, pela manhã e à noite, além de registrar no diário se você apresentou sintomas como tosse, chiado, falta de ar e aperto no peito e ainda se você necessitou de utilizar a sua medicação de alívio de sintomas, ou seja, o broncodilatador de curta ação.

Visita de Inclusão (V1): Duas semanas após você irá retornar para uma nova consulta com o seu médico, na qual será avaliada a realização dos exames anteriores, o preenchimento do diário de sintomas e com esses dados será realizada uma nova classificação da sua asma quanto à gravidade. Se a partir desses dados a sua asma for classificada em moderada ou grave você receberá a seguinte medicação: formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg 2X / dia + Prednisona 40 mg/dia por 2 semanas e como medicação de resgate formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg 4X/dia se necessário.

Questionários: serão aplicados o Questionário de Controle da Asma (ACQ) e Teste de Controle da Asma (ACT) que são perguntas que você irá responder para que possamos avaliar se a sua asma esta controlada ou não.

Aplicação dos questionários de Qualidade de Vida e Ansiedade e Depressão.

Durante essa visita você ainda será orientado quanto à técnica de aplicação das medicações, realização do pico de fluxo expiratório (PFE) e preenchimento do diário de sintomas.

Visita de Seguimento (V2): Após duas semanas você retornará para uma nova consulta quando deverá trazer as embalagens dos medicamentos, as receitas e o diário de sintomas preenchido conforme orientado. Serão realizados os exames de escarro induzido (EI), óxido nítrico exalado (NOex), dosagem do cortisol no sangue e dosagem de prednisolona no sangue, prova de função pulmonar completa – pletismografia.

A medicação inalatória será mantida com formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg 2X / dia e como medicação de resgate formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg 4X/dia se necessário.

Questionários: serão aplicados o Questionário de Controle da Asma (ACQ) e Teste de Controle da Asma (ACT) que são perguntas que você irá responder para que possamos avaliar se a sua asma esta controlada ou não.

Nessa ocasião será orientado a retornar para uma nova consulta após quatro semanas.

Visitas de Seguimento (V3 e V4): As próximas visitas de seguimento (V3 e V4) irão ocorrer em intervalos de quatro semanas cada uma sendo que você deverá trazer as embalagens dos medicamentos, as receitas e o diário de sintomas preenchido conforme orientado. Será realizado exame de dosagem de cortisol no sangue e/ou dosagem de prednisolona no sangue (somente para os pacientes que não conseguiram suspender a prednisona). Após sua avaliação o seu médico irá orientar a manutenção da medicação em uso, ou seja, formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg 2X / dia e como medicação de resgate formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg 4X/dia se necessário.

Questionários: serão aplicados o Questionário de Controle da Asma (ACQ) e Teste de Controle da Asma (ACT) que são perguntas que você irá responder para que possamos avaliar se a sua asma esta controlada ou não.

Durante esse período você será orientado a continuar o preenchimento do seu diário de sintomas. Será marcado para retornar para uma nova consulta após duas semanas da visita V4.

Visita de Avaliação Final (VA ou V5): Você deverá retornar para a avaliação final trazendo as embalagens dos medicamentos, as receitas e o diário de sintomas preenchido conforme orientado. Durante essa consulta será realizada novamente a classificação da asma de acordo com os sintomas e a necessidade de medicação para alívio dos seus sintomas.

A partir dessa classificação todos os pacientes permanecerão em acompanhamento e serão submetidos a uma série de exames complementares que estarão descritos a seguir.

Todos os pacientes que completarem o estudo serão selecionados para submeterem-se aos exames complementares que estarão descritos a seguir, com o objetivo de identificar as diferenças que possam existir entre os

pacientes que conseguem atingir o controle da asma daqueles que permanecem com a asma não controlada.

Dessa forma, nessa fase, todos os pacientes serão submetidos a todos os exames a seguir:

- **dosagem de cortisol plasmático e/ou** dosagem de prednisolona no sangue somente para os pacientes que não conseguiram suspender a prednisona, realizada em uma amostra de sangue e é uma substância utilizada, entre outras coisas, para avaliar a ação da prednisona no organismo;

- **determinação de óxido nítrico exalado (NOex)** : que consiste em soprar o ar dos pulmões no interior de um aparelho que coletará o ar em um balão para posteriormente ser conectado a um aparelho que realizará a medida do óxido nítrico;

- **escarro induzido (EI)**: que consiste da coleta de escarro expectorado após inalação de solução fisiológica a 3% e que será analisado posteriormente em relação a quantidade e tipos de células encontrados para avaliação da inflamação que está ocorrendo no interior dos brônquios;

- **Prova de função pulmonar completa – pletismografia**: que consiste de um exame no qual você irá soprar o ar do interior dos pulmões através de um aparelho que irá realizar diversas medidas da sua capacidade pulmonar;

- **Teste de broncoprovocação com metacolina**: exame no qual você irá fazer inalações com uma substância, a metacolina, que irá estimular os brônquios (canais que levam o ar para dentro e fora dos pulmões) para avaliar se eles ficam mais estreitados. Durante o exame você irá fazer inalações repetidas e em seguida irá assoprar em um aparelho para medida da capacidade dos pulmões.

- **Determinação do recolhimento elástico**: esse exame é realizado através da introdução, pelo seu nariz, de um tubo fino com um balão que ficará no seu esôfago e que estará conectado a um aparelho. Você irá soprar o ar do interior dos pulmões através de um aparelho que irá realizar diversas medidas da sua capacidade pulmonar;

- **nasolaringoscopia ou laringoscopia:** exame realizado através da introdução de um aparelho (nasofibrosκόpio ou laringoscópio) pelo nariz (**ou boca**) que irá visualizar todas as estruturas desde a boca e fossas nasais até a região da laringe e durante o qual é possível avaliar a presença de doença do refluxo gastroesofágico e disfunção (alteração) de prega vocal;

- **tomografia de tórax de alta resolução:** que consiste de um exame de imagem, semelhante a um exame de radiografia de tórax e que possibilita a avaliação das imagens dos pulmões;

- **tomografia computadorizada de seios paranasais:** que consiste de um exame de imagem, semelhante a um exame de radiografia de seios da face e que permite avaliar os seios paranasais (cavidades encontradas no rosto) quanto a presença de inflamação ou infecção (sinusite crônica);

- Ainda durante essa fase do protocolo todos pacientes serão submetidos a exames que incluem biópsia de brônquio (que são os canais que levam o ar para o interior dos pulmões) através da realização de exame de fibrobroncoscopia e biópsia de esôfago (que é o canal que conduz o alimento para o estômago) através da realização de exame de endoscopia digestiva alta:

- **fibrobroncoscopia com biópsia endobrônquica:** que é realizado através de um aparelho de endoscopia para a via respiratória (fibrobroncoscópio) realizado com a introdução desse tubo através da boca até o pulmão, após você ter recebido um spray de anestésico na garganta e uma medicação na veia (sedativo) que fará você dormir por alguns minutos durante a realização do exame. Após olhar seus brônquios, serão coletados pequenos fragmentos do tecido que reveste os brônquios (biópsia) para posterior análise desse tecido em microscópio e também das células que se encontram nesse local. Alguns fragmentos deste material serão guardados para posterior análise quando necessário.

- **endoscopia digestiva alta com biópsia de terço inferior do esôfago ou pHmetria esofágica de 24 horas:** esses exames servem para fazer o diagnóstico da esofagite ou da doença do refluxo gastroesofágico que é o

retorno de pequenas quantidades de ácido do estômago em direção à garganta, e que pode provocar azia e em alguns pacientes tosse, podendo levar também a uma piora dos sintomas da asma. A endoscopia digestiva é realizada com a introdução de um tubo próprio (endoscópio) através da boca até o estômago, após você ter recebido um spray de anestésico na garganta e uma medicação na veia (sedativo) que fará você dormir por alguns minutos durante a realização do exame. Após olhar seu esôfago e estômago o médico irá retirar um pequeno fragmento do tecido do esôfago (biópsia) na sua parte inferior para fazer exame. A pHmetria esofágica de 24 horas também é utilizada para o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico e é realizada através da introdução de um tubo fino (cateter) pelo seu nariz e que ficará no seu esôfago durante 24 horas (um dia e uma noite) e que estará conectado a um pequeno aparelho que você terá preso à sua cintura para fazer as medidas da acidez do seu esôfago. Durante esse período você será orientado para preencher um diário sobre os sintomas que sentir durante o exame. Os pacientes irão realizar a endoscopia digestiva alta com biópsia de terço inferior do esôfago ou a pHmetria esofágica de 24 horas. Em alguns casos avaliados como necessários, poderão realizar os dois.

3. Desconfortos e riscos esperados: Durante esse estudo a realização de alguns exames poderá causar algum desconforto ou risco como:

- **espirometria** (exame de assopro): você poderá ter a sensação de tontura devido ao esforço de soprar, mal estar que é passageiro e que desaparece após o término do exame. Em alguns casos a prova de assopro poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada;
- **dosagem de IgE:** é realizada com a coleta de uma amostra de sangue que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou a formação de uma mancha roxa na pele que ocorre por vazamento de sangue após a picada da veia mas que não representa risco;

- **dosagem de cortisol plasmático** e/ou dosagem de prednisolona no sangue: é realizada com a coleta de uma amostra de sangue que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou a formação de uma mancha roxa na pele que ocorre por vazamento de sangue após a picada da veia, mas que não representa risco;
- **determinação do óxido nítrico exalado:** você poderá sentir alguma tontura pelo esforço de soprar o ar dos pulmões, mas que não representa risco;
- **escarro induzido:** durante esse exame você poderá sentir tosse e/ou chiado no peito devido à inalação com a solução salina a 3%, que serve para estimular e ajudar você a eliminar o catarro do interior dos pulmões. Caso isso aconteça você será medicado com medicação broncodilatadora (spray de beta₂ de curta ação) para tratamento dos sintomas. Em alguns pacientes a inalação com solução salina a 3% poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada;
- **prova de função pulmonar completa – pletismografia:** você poderá ter a sensação de tontura devido ao esforço de soprar, mal estar que é passageiro e que desaparece após o término do exame. Em alguns casos a prova de assopro poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada;
- **fibrobroncoscopia com biópsia endobrônquica :** antes do início do exame você receberá um spray de anestesia na garganta, que é uma anestesia local, para permitir que a passagem do aparelho (fibrobroncoscópio) não cause dor no local. Com a aplicação desse spray você poderá sentir uma sensação de “adormecimento” na garganta e algumas pessoas podem sentir uma sensação de dificuldade de engolir a saliva que, entretanto, desaparece após a duração da ação da anestesia local. Durante o exame você estará sedado (dormindo) e não sentirá desconforto. Ao acordar poderá sentir fraqueza, sonolência e vontade de ficar deitado, período no qual você permanecerá em observação. Ainda poderá ter certo desconforto na região da garganta, com sensação de dificuldade de engolir, mas que logo irá se normalizar. Em alguns casos o exame poderá causar piora dos sintomas da asma com tosse, chiado e falta de

ar, sintomas como os de uma crise de asma, que podem variar na sua intensidade desde fracas até fortes. Todos serão prontamente tratados. Alguns casos podem necessitar de alguns dias de internação. Poderá em certos casos ocorrer o aparecimento de febre ou de escarro com sangue em decorrência da biópsia, mas que geralmente são de pequena quantidade e que acontecem no dia do exame, mas que serão acompanhados e tratados convenientemente.

- **nasolaringoscopia:** durante a passagem do aparelho pelo nariz você poderá sentir algum desconforto e após o exame poderá ter sensação de dificuldade para engolir que logo irá desaparecer;

- **tomografia computadorizada de tórax de alta resolução:** durante esse exame você não sentirá dor ou desconforto, pois ficará deitado em um aparelho (tomógrafo) que irá realizar as imagens do seu pulmão sem causar risco para a sua doença;

- **tomografia computadorizada de seios paranasais:** durante esse exame não ocorre dor ou desconforto; você ficará deitado em um aparelho (tomógrafo) que irá realizar as imagens do seu rosto, em particular dos seios da face;

- **endoscopia digestiva alta com biópsia do terço inferior do esôfago:** antes do início do exame você receberá um spray de anestesia na garganta, que é uma anestesia local, para permitir que a passagem do aparelho (endoscópio) não cause dor no local. Com a aplicação desse spray você poderá sentir uma sensação de “adormecimento” na garganta e algumas pessoas podem sentir uma sensação de dificuldade de engolir a saliva que, entretanto, desaparece após a duração da ação da anestesia local. Durante esse exame você estará sedado (dormindo) e não sentirá desconforto. Ao acordar você poderá sentir algum desconforto na região da garganta, com sensação de dificuldade de engolir a saliva devido à medicação que foi utilizada para anestesia local (spray de lidocaína) que logo irá desaparecer. Alguns pacientes podem eventualmente sentir piora dos sintomas pulmonares, como tosse, chiado ou falta de ar, após a realização do exame, mas que serão tratados com medicação broncodilatadora;

- **pHmetria esofágica de 24 horas:** o aparelho (cateter) que será passado através do seu nariz até a região do esôfago é bem fino mas alguns pacientes podem sentir um pouco de desconforto durante a sua passagem mas que desaparece após a sua colocação. Durante o período que o exame estiver sendo realizado você deverá fazer as suas atividades normais do dia a dia e não sentirá desconforto pela presença do aparelho.

- **Teste de Broncoprovocação com Metacolina:** você poderá ter a sensação de tontura devido ao esforço de soprar e tosse, mal estar que é passageiro e que desaparece após o término do exame. Após a parada das inalações com a metacolina você irá receber medicação para dilatar os brônquios (broncodilatador – salbutamol ou fenoterol spray). Em alguns casos o exame poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada;

- **Recolhimento Elástico:** o aparelho (tubo com o balão) que será passado através do seu nariz até a região do esôfago é bem fino, mas alguns pacientes podem sentir um pouco de desconforto durante a sua passagem, mas que desaparece após a sua colocação. Você poderá ter a sensação de tontura devido ao esforço de soprar, mal estar que é passageiro e que desaparece após o término do exame. Em alguns casos a prova de assopro poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada. A realização do exame tem duração de alguns minutos sendo que após a sua realização o tubo com o balão é retirado.

- **Dosagem de Monóxido de Carbono:** você poderá sentir alguma tontura pelo esforço de soprar o ar dos pulmões, mas que não representa risco;

4. Benefícios que poderão ser obtidos: A asma moderada ou grave é uma doença que leva desconforto para o paciente tanto no que se refere aos sintomas constantes que acabam interferindo nas atividades diárias do paciente, quanto a necessidade de uso de vários medicamentos que podem, com o uso prolongado e constante, causar os efeitos colaterais indesejáveis. Espera-se com esse estudo conhecer melhor e identificar os pacientes que

apresentam doença grave em consequência do uso não adequado dos medicamentos ou por apresentarem outras doenças associadas. As alterações como rinite, sinusite, refluxo gastroesofágico, movimento paradoxal de corda vocal, etc, pioram a asma. Espera-se conseguir a identificação de causas que possam estar mantendo a sua doença fora de controle. A partir disso, empregar um tratamento mais adequado, conseguir a melhora dos sintomas da sua asma, diminuir as doses das medicações que você está usando e que podem causar efeitos colaterais indesejáveis.

5. Os pacientes participantes do estudo terão acesso a qualquer tempo, a todas as informações disponíveis até o momento da solicitação. O médico responsável pela pesquisa (Dr Rafael Stelmach) estará à disposição para qualquer esclarecimento do estudo.

6. Tratando-se de um estudo em que a participação dos pacientes é voluntária, você poderá desistir deste estudo a qualquer momento e sem qualquer consequência para seu atendimento atual ou futuro, nesta instituição.

7. As informações colhidas fazem parte do segredo médico, sendo anotadas sob forma de números e letras. Sua identidade não será exposta.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

- 1.** Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Sim

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Sim

3. Salvaguarda de confiabilidade, sigilo e privacidade.

Sim

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Sim

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Sim

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof Dr Alberto Cukier, Dr Marcos Ribeiro.

Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 5ºandar - Bloco 4A

Prédio dos Ambulatórios

Cerqueira César- São Paulo – SP – CEP: 05403-900

Telefone: 30697577 – 30697578 – 30695034

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII. CONSENTIMENTO PÓS ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 200 .

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Fatores associados à dificuldade do controle da asma: avaliação sistemática e caracterização dos fatores histológicos relacionados à resposta ao tratamento.

FICHA CLÍNICA - ASMA GRAVE – PROTOCOLO (Nº)

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP: _____

Fone: _____

Reg HC: _____

CPF: _____

Iniciais					Nº			
----------	--	--	--	--	----	--	--	--

Checklist

Visita	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Dias	-14	0	15	45	75	90
Consentimento Informado	X					
Critério de Inclusão	X					
Critério de Exclusão	X					
Ficha Clínica	X					
ACT	X	X	X	X	X	X
ACQ	X		X			X
Questionário Ansiedade		X				X
Questionário Depressão		X				X
Questionário Qualidade de vida		X				X
Classificação da Gravidade	X	X	X	X	X	X
Laboratório	X					
Dosagem de Cortisol			X	X*	X*	X*
Espirometria sem/com BD	X		X			X
Prick Teste	X					
Dosagem de Monóxido de Carbono	X					
Dosagem Óxido Nítrico	X		X			X
Escarro Induzido	X		X			X
Pletismografia com volume de fechamento		X	X			
Teste de Broncoprovocação	X					
Diário de Sintomas	X	X	X	X	X	X
Medicação	X	X	X	X	X	X
Aderência ao Tratamento		X	X	X	X	X
Avaliação do Controle						X
Somente para os pacientes que permanecerem em uso de prednisona VO						

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	SIM	NÃO
- Idade entre 18 e 65 anos e diagnóstico de asma moderada a grave (GINA –2002) há pelo menos um ano, em seguimento no ambulatório do Serviço de Pneumologia ambulatório do Serviço de Pneumologia (VER ANEXO 1 e 2 pág 4 e 5)		
- Presença de reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo, que pode ser documentada nos últimos 5 anos antes do início do estudo, através de pelo menos um dos seguintes critérios:		
- aumento do $VEF_1 \geq 12\%$ do predito (e aumento de 200 ml) após administração de 400 μ g de salbutamol;		
- variação diurna média no Pico de Fluxo Expiratório - PFE $\geq 15\%$ em ≥ 4 dias/semana por pelo menos 2 semanas, de acordo com a seguinte equação: (maior PEF – menor PEF) / PEF médio;		
- aumento no VEF_1 de pelo menos 400 ml após curso de prednisolona 0,5 mg/Kg/dia por 14 dias;		
- em pacientes com $VEF_1 \geq 70\%$ previsto, documentação de hiperresponsividade brônquica por teste de brocoprovocação inespecífica.		
- Hábito tabágico: - não fumantes - ex fumantes de ≤ 30 maços-ano. - fumantes < 10 cigarros/dia e com asma de início antes do tabagismo.		
- Necessidade de uso contínuo de corticosteróide inalado (CI), $\geq 1000\mu$ g Dipropionato de Beclometasona (DPB) ou equivalente no último ano.		
- Necessidade de uso contínuo de broncodilatadores ($\beta 2$ -agonista de curta, longa duração ou teofilina) no último ano;		
- Apresentou pelo menos uma exacerbação com necessidade do uso de corticosteróide oral no ultimo ano.		

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	SIM	NÃO
- Gestantes;		
- Pacientes com história de neoplasia, HIV+ ou outras comorbidades que possam interferir na condução do estudo;		
- Paciente sem condições de compreensão dos procedimentos do estudo ou que não sejam capazes de dar o seu consentimento livre e esclarecido;		
- Pacientes com outras doenças pulmonares como DPOC, bronquectasias, fibrose cística ou outras doenças pulmonares que possam interferir na do estudo.		
- Presença de infecção do trato respiratório nas quatro semanas anteriores ao estudo.		

ANEXO 1:

Classificação da Gravidade da Asma:

1. Frequência dos sintomas: ()
 - 1) ≤ 1 vez / semana 2) > 1 vez / semana
 - 3) Diária 4) Contínua
 2. Exacerbações: ()
 - 1) ocasionais 2) podem afetar atividades ou sono
 - 3) sempre afetam atividades 4) frequentes
 3. Despertar noturno devido à asma: ()
 - 1) ≤ 2 vezes/mês 2) > 2 vezes /mês
 - 3) 1 vez / semana 4) frequentes
-
-

Padronização do tratamento farmacológico (em regime ambulatorial) para adulto com asma (vigência - 2005) (Adaptado das recomendações do documento Global Initiative for Asthma - www.ginasthma.com)			
Classifique a gravidade de acordo com a tabela 1 (para pacientes que não estejam em tratamento) ou 2 (para pacientes já em tratamento). Basta preencher um dos critérios para incluir o paciente em um determinado degrau. É recomendável que cada paciente tenha avaliação funcional; caso contrário, classificar apenas de acordo com as informações clínicas.			
Tabela 1. Classificação da gravidade da asma para pacientes que não estejam em tratamento de manutenção			
Degrau 1: Intermitente	Degrau 2: Persistente leve	Degrau 3: Persistente moderada	Degrau 4: Persistente grave
- Sintomas < 1 x/semana - Exacerbações de curta duração - Sintomas noturnos ≤ 2 x/mês - Função pulmonar VEF (1) ou PFE ≥ 80% do predito	- Sintomas > 1 x/semana, mas < 1 x/dia - Exacerbações podem afetar atividades e sono - Sintomas noturnos > 2 x/mês - Função pulmonar VEF (1) ou PFE ≥ 80% do predito	- Sintomas diários - Exacerbações podem afetar atividades e sono - Sintomas noturnos > 1 x/semana - Uso diário de BD para alívio - Função pulmonar VEF (1) ou PFE 60-80% do predito	- Sintomas diários - Exacerbações frequentes - Sintomas noturnos frequentes - Limitação da atividade física - Função pulmonar VEF (1) ou PFE ≤ 60% do predito
VEF (1): volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; BD: broncodilatador.			
Tabela 2. Classificação da gravidade da asma para pacientes já em tratamento de manutenção			
Nível de gravidade correspondente ao tratamento ambulatorial que o paciente está seguindo (vide Tabela 3)			
Sintomas e função pulmonar com o tratamento em uso	Degrau 1: Intermitente	Degrau 2: Persistente leve	Degrau 3: Persistente moderada
Degrau 1: Intermitente Sintomas < 1 x/semana Exacerbações de curta duração Sintomas noturnos ≤ 2 x/mês Função pulmonar inter-crisis normal	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada
Degrau 2: Persistente leve Sintomas > 1 x/semana, mas < 1 x/dia Sintomas noturnos > 2 x/mês, mas < 1 x/semana Função pulmonar inter-crisis normal	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Degrau 3: Persistente moderada Sintomas diários Exacerbações podem afetar atividades e sono Sintomas noturnos ≥ 1 x/semana VEF (1) 60-80% do predito OU PFE 60-80% do melhor resultado do paciente	Persistente moderada	Persistente grave	Persistente grave
Degrau 4: Persistente grave Sintomas diários Exacerbações frequentes Sintomas noturnos frequentes VEF (1) ≤ 60% do predito OU PFE ≤ 60% do melhor resultado do paciente	Persistente grave	Persistente grave	Persistente grave

"Não poderá ser usado sem autorização da Disciplina de Pneumologia"

Tabela 3. Medicamentos recomendados de acordo com a gravidade clínica Em todos os níveis: acrescentar b (2) agonistas de curta ação de demanda para alívio dos sintomas.		
Nível de gravidade	Medicação de manutenção diária	Observação
Degrau 1 Asma intermitente	- Não é necessária	
Degrau 2 Asma persistente leve	- Beclometasona 200 a 250 mg 2 vezes/dia ou - Budesonida 200 mg 2 vezes/dia ou - Fluticasona 125 mg 2 vezes/dia	
Degrau 3 Asma persistente moderada	- Beclometasona 500 mg 2 vezes/dia ou - Budesonida 400 mg 2 vezes/dia ou - Fluticasona 250 mg 2 vezes/dia - + Formoterol 12 mg 2 vezes/dia ou Salmeterol 50 mg 2 vezes/dia	
Degrau 4 Asma persistente grave	- Beclometasona 500 - 1000 mg 2 vezes/dia ou - Budesonida 400 - 800 mg 2 vezes/dia ou - Fluticasona 250 - 500 mg 2 vezes/dia - + Formoterol 12mg 2 vezes/dia ou Salmeterol 50 mg 2 vezes/dia Pode ser necessário associar um ou mais dos seguintes medicamentos: - Teofilina de ação prolongada - Antagonistas de leucotrienos - Corticóides orais	Dispensação de medicações através de SME de acordo com a portaria nº 1012, se paciente preencher os requisitos*
Todos os níveis: após o controle da asma ser atingido e mantido por no mínimo 3 meses, reduzir gradativamente a medicação de manutenção para determinar a menor dose de medicação capaz de manter o controle.		

* Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas asma grave (portaria nº 1012 MS). Podem ser incluídos os pacientes que apresentarem qualquer um dos seguintes critérios: a) sintomas de asma diários e contínuos; b) uso de broncodilatador de curta ação pelo menos 2 vezes por dia; d) sintomas noturnos pelo menos duas vezes por semana; e) acompanhamento em um centro de referência ou em unidades com médicos capacitados para prestar assistência a pacientes asmáticos.

"Não poderá ser usado sem autorização da Disciplina de Pneumologia"

VO - Dia -14 (Seleção): DATA DA CONSULTA: ____/____/____

Iniciais					Nº			
-----------------	--	--	--	--	-----------	--	--	--

- Paciente leu, entendeu, concordou e assinou o TCLE: Sim () Não ()

- Preencheu Critério de Inclusão: Sim () Não ()

- Preencheu Critérios de Exclusão: Sim () Não ()

- ASMA há () anos

- Internações por asma: 1. Sim 2. Não () Nº vezes ()

Internações último ano: ()

Internações últimos 2 anos ()

UTI: 1. Sim 2. Não ()

EOT: 1. Sim () Nº vezes () 2. Não ()

PCR: 1. Sim () Nº vezes () 2. Não ()

- DADOS DEMOGRÁFICOS

Sexo: F () M () Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____

Número de anos de estudo: (ex: estudou até 2º ano colegial = 10) ()

Renda Familiar (R\$ mensal): 1. < 180,00 2. 180,00 – 400,00
3. 401,00 – 700,00 4. 701,00 – 1000,00 5. > 1000,00 ()

Teste de Controle da Asma (ACT):

- 1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?
 - O tempo todo () 1 Ponto
 - A maior parte do tempo () 2 Pontos
 - Algumas vezes () 3 Pontos
 - De vez em quando () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?
 - Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
 - Uma vez por dia () 2 Pontos
 - 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?
 - 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
 - 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
 - Uma vez por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?
 - 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
 - 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
 - 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?
 - Não controlada () 1 Ponto
 - Mal controlada () 2 Pontos
 - Um pouco controlada () 3 Pontos
 - Bem controlada () 4 Pontos
 - Completamente controlada () 5 Pontos

Questionário de Controle da Asma (ACQ)

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou por causa de sua asma, durante a noite?	0 Nunca
1 Quase nunca
2 Poucas vezes
3 Várias vezes
4 Muitas vezes
5 Muitíssimas vezes
6 Incapaz de dormir
Devido a asma
2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas de asma, quando você acordou pela manhã?	0 Sem sintomas
1 Sintomas muito leves
2 Sintomas leves
3 Sintomas moderados
4 Sintoma um tanto grave
5 Sintomas graves
6 Sintomas muito graves
3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?	0 Nada limitado
1 Muito pouco limitado
2 Pouco limitado
3 Moderadamente limitado
4 Muito limitado
5 Extremamente limitado
6 Totalmente limitado
4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?	0 Nenhuma
1 Muito pouca
2 Alguma
3 Moderada
4 Bastante
5 Muita
6 Muitíssima
5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?	0 Nunca
1 Quase nunca
2 Pouco tempo
3 Algum tempo
4 Bastante tempo
5 Quase sempre
6 Sempre

6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos de broncodilatador de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?
0	Nenhum
1	1-2 jatos na maior parte dos dias
2	3 - 4 jatos na maior parte dias
3	5 - 8 jatos na maior parte dias
4	9 -12 jatos na maior parte dias
5	13 – 16 jatos na maior parte dias
6	Mais de 16 jatos na maior parte dias

Para ser preenchido pela equipe clínica

7. VEF1 pré broncodilatador.....	0	>95% previsto
VEF1 previsto.....	1	95 – 90% previsto
VEF1 % previsto.....	2	89 – 80% previsto
	3	79 – 70% previsto
	4	69 – 60% previsto
	5	59 - 60% previsto
	6	<50% previsto
-

- Medicação utilizada:

- Beta Adrenérgico curta ação: inalatório () oral ()
Qual? _____ Dose e freqüência: _____
- Corticosteróide inalado () - contínuo () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Corticosteróide enteral () - contínuo () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Corticosteróide parenteral () - contínuo () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Beta Adrenérgico de longa duração ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Associação β_2 + corticosteróide inalatório ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Xantina oral () Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)

Nível sérico _____

- Antagonista de leucotrieno () regular () intermitente ()

Qual? _____

Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)

- Outros medicamentos: _____

Este paciente está em exacerbação no momento: 1. Sim* (___) 2. Não (___)

(* se paciente com exacerbação: **tratar exacerbação e adiar os exames**)

Medicação utilizada para tratamento da exacerbação:

- **Monóxido de carbono** (data: ____/____/____)

CO (ppm)	CO (Hb%)

- **Óxido Nítrico exalado** (data: ____/____/____)

Balão					Média	NO amb.
ppb						

- **Espirometria** (data : ____/____/____) **PEF (pred)**

	Predito	Obtido	% Pred	Pós-BD	%PósBD	% Δ BD
CVF						
VEF1						
VEF1/CVF						

Aspecto da curva fluxo-volume: alça inspiratória normal () achatada ()
 alça expiratória normal () achatada ()

- **Escarro Induzido** (data:____/____/____) Sim () Não ()

Total	% N	% E	% L	% EP	% MØ	Viab %	Cont. %

- **Teste de Broncoprovocação com Metacolina:** Sim () Não ()

PC_{20MET} = _____ - positivo: () negativo ()

- Solicitar Prick Teste: Sim () Não ()

- Solicitar Dosagem de IgE : Sim () Não ()

- **Orientar:** PEF, Preenchimento do Diário de Sintomas e Uso da Medicação.

- **Trazer no retorno:** receitas, PEF, diário de sintomas e dispositivos.

Manter medicação atual.

VO - Dia -14	SIM	NÃO
Consentimento Informado		
Critérios de Inclusão		
Critérios de Exclusão		
Classificação da Gravidade		
Ficha Clínica		
ACT + ACQ		
Medicação Utilizada		
Monóxido de Carbono		
NO		
Espirometria sem e com broncodilatador		
Escarro Induzido		
Solicitar Teste Cutâneo		
Solicitar Dosagem de IgE		
Solicitar Teste de Broncoprovocação		
Orientação de PEF		
Orientação de Diário de Sintomas		
Orientação da medicação		
Retorno em 15 dias		

EXAMES COMPLEMENTARES ANTERIORES:

1. **Fibronasoscopia:** () _____

2. **CT Seios da face:** sinusite () cisto de retenção ()
 espessamento mucoso ()

Localização: maxilar () etmoidal ()
 frontal () esfenoidal ()

3. **CT de tórax:** bronquectasias () 1/3 ? _____

espessamento parede brônquica ()
 infiltrado intersticial () vidro despolido ()
 mosaico () represamento aéreo ()
 nódulos centrolobulares () cistos ()
 impactação mucóide ()

enfisema: centrolobular () panacinar ()
 parasseptal () predomínio ½ sup () ½ inf ()

4. **EDA:** esofagite () H. hiato ()

5. **pHmetria :** alterada () _____

6. **Eosinofilia:** () _____

7. **IgE :** () _____

8. **Imunoglobulinas:** IgA _____ / IgG _____
 IgM _____

9. **alfa1 antitripsina:** () _____

10. **Hormônios Tireoidianos:** T_{4T}____ / T_{4L}____ T₃____ / TSH____

11. **PPF's** () _____

12. **Testes cutâneos** () positividade para _____

13. **Aspergillus:** Escarro () positivo () negativo ()

Sorologia () positivo () negativo ()

14. **Escarro Induzido:** _____

15. **Óxido Nítrico:** _____

16. **Polissonografia:** _____

17. **Teste de Broncoprovacação com Metacolina:** _____

V1- Dia 0

DATA DA CONSULTA : ____/____/____

Iniciais					Nº			
----------	--	--	--	--	----	--	--	--

- **Apresentou exacerbação:** Sim (____) Não (____)- **Medicação utilizada:**

- **Adiar visita:** Sim (____) Não (____)
Critérios para Asma Controlada: (avaliação das duas últimas semanas)

A) Preencher 2 ou mais dos seguintes:

- sintoma de curta duração em ≤ 2 dias /sem Sim() Não()
- uso de medicação de alívio ≤ 2 dias/sem e ≤ 4 vezes/sem Sim() Não()
- PEF matinal $\geq 80\%$ do predito diariamente Sim() Não()

Preenche 2 ou mais dos critérios acima ? Sim () Não ()

B) E todos os critérios seguintes :

- sem qualquer despertar noturno durante o sono pela asma Sim () Não ()
- sem qualquer visita ao PS Sim () Não ()
- sem uso de corticosteróide oral Sim () Não ()
- sem necessidade de modificação do tratamento da asma por efeitos colaterais Sim () Não ()

Preenche todos os critérios acima ? Sim () Não ()

Se preencher 2 ou mais critérios em A) e todos em B) = Asma Controlada**Se preencher < 2 critérios em A) e < todos em B) = Asma Não Controlada****Asma não controlada = Incluir paciente**

Teste de Controle da Asma:

- 1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?
 - O tempo todo () 1 Ponto
 - A maior parte do tempo () 2 Pontos
 - Algumas vezes () 3 Pontos
 - De vez em quando () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?
 - Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
 - Uma vez por dia () 2 Pontos
 - 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?
 - 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
 - 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
 - Uma vez por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?
 - 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
 - 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
 - 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

- 5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?
 - Não controlada () 1 Ponto
 - Mal controlada () 2 Pontos
 - Um pouco controlada () 3 Pontos
 - Bem controlada () 4 Pontos
 - Completamente controlada () 5 Pontos

- **Diário de sintomas:**

Tosse	Chiado	Dispneia	Despertar	Resgate/ dose
Resgate/ dias	Dias livres sintomas	Dias com sintomas		

- **Medicação utilizada (MUDOU?):**

- **Dosagem de IgE:** (data : ____/____/____) _____

- **Teste Cutâneo (Prick)** (data : ____/____/____)

Negativo () Positivo () _____

- **Pletismografia com volume de fechamento** : Sim () Não ()

- Aplicação Questionário de Ansiedade: Sim () Não ()

- Aplicação Questionário de Depressão: Sim () Não ()

- Aplicação Questionário de Qualidade de Vida: Sim () Não ()

- **Medicação prescrita nesta consulta:**

- **Prednisona 40 mg/dia por 14 dias + Symbicort 12/400 2X/dia +
Symbicort 6/200 4X/dia para resgate**

- **Orientar:** PEF, Preenchimento do Diário de Sintomas e Uso da Medicação.

V1 - Dia 0	SIM	NÃO
Teste de Controle da Asma		
Medicação Utilizada		
Preenchimento do Diário de Sintomas		
Prescrever Prednisona 40mg/dia		
Prescrever Symbicort 12/400 2X/dia + 6/200 4X/dia		
Pletismografia com volume de fechamento		
Questionário Ansiedade		
Questionário Depressão		
Questionário Qualidade de Vida		
Orientação de PEF		
Orientação do Diário de Sintomas		
Orientação da medicação		
Retorno em 15 dias		

Trazer no retorno: receitas, PEF, diário de sintomas e dispositivos.

V2- Dia 15

DATA DA CONSULTA : ____/____/____

Iniciais					Nº			
----------	--	--	--	--	----	--	--	--

- **Apresentou exacerbação:** Sim (____) Não (____)- **Medicação utilizada:** _____- **Adiar visita:** Sim (____) Não (____)- **Questionário de Controle da Asma (ACQ)**

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou por causa de sua asma, durante a noite?

- 0 Nunca
- 1 Quase nunca
- 2 Poucas vezes
- 3 Várias vezes
- 4 Muitas vezes
- 5 Muitíssimas vezes
- 6 Incapaz de dormir devido a asma

2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas de asma, quando você acordou pela manhã?

- 0 Sem sintomas
- 1 Sintomas muito leves
- 2 Sintomas leves
- 3 Sintomas moderados
- 4 Sintoma um tanto grave
- 5 Sintomas graves
- 6 Sintomas muito graves

3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?

- 0 Nada limitado
- 1 Muito pouco limitado
- 2 Pouco limitado
- 3 Moderadamente limitado
- 4 Muito limitado
- 5 Extremamente limitado
- 6 Totalmente limitado

4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?

- 0 Nenhum
- 1 Muito pouca
- 2 Alguma
- 3 Moderada
- 4 Bastante
- 5 Muita
- 6 Muitíssima

5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?
- 0 Nunca
1 Quase nunca
2 Pouco tempo
3 Algum tempo
4 Bastante tempo
5 Quase sempre
6 Sempre
6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos de broncodilatador de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?
- 0 Nenhum
1 1-2 jatos na maior parte dos dias
2 3 - 4 jatos na maior parte dias
3 5 - 8 jatos na maior parte dias
4 9 -12 jatos na maior parte dias
5 13 – 16 jatos na maior parte dias
6 Mais de 16 jatos na maior parte dias

Para ser preenchido pela equipe clínica

7. VEF1 pré broncodilatador.....
VEF1 previsto.....
VEF1 % previsto.....

- 0 >95% previsto
1 95 – 90% previsto
2 89 – 80% previsto
3 79 – 70% previsto
4 69 – 60% previsto
5 59 - 60% previsto
6 <50% previsto

Teste de Controle da Asma:

--	--

- 1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?
- O tempo todo () 1 Ponto
 - A maior parte do tempo () 2 Pontos
 - Algumas vezes () 3 Pontos
 - De vez em quando () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos
- 2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?
- Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
 - Uma vez por dia () 2 Pontos
 - 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
- 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
- Uma vez por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

- 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
- 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
- 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?

- Não controlada () 1 Ponto
- Mal controlada () 2 Pontos
- Um pouco controlada () 3 Pontos
- Bem controlada () 4 Pontos
- Completamente controlada () 5 Pontos

- **Diário de sintomas:**

Tosse	Chiado	Dispneia	Despertar	Resgate/ dose
Resgate/ dias	Dias livres sintomas	Dias com sintomas		

- Avaliação da aderência ao tratamento:

a) doses de medicação inalatória utilizada: $\geq 70\%$ _____

$< 70\%$ _____

b) comprimidos de Prednisona utilizados: $\geq 70\%$ _____

$< 70\%$ _____

c) avaliação das receitas com associação do reconhecimento das medicações: Sim () Não ()

d) avaliação da regularidade do preenchimento do diário de sintomas:

() ≥ 10 dias em 15 dias

() < 10 dias em 15 dias

- Dosagem de cortisol plasmático (data: ____/____/____)

Sim () _____ Não ()

- Óxido Nítrico (data : ____/____/____)

Balão					Média	NO amb.
ppb						

- Espirometria (data : ____/____/____)

	Predito	Obtido	% Pred	Pós-BD	%PósBD	% Δ BD
CVF						
VEF1						
VEF1/CVF						

Aspecto da curva fluxo-volume: alça inspiratória normal () achatada ()
alça expiratória normal () achatada ()

- **Escarro Induzido** (data:___/___/___) Sim () Não ()

Total	% N	% E	% L	% EP	% MØ	Viab %	Cont. %

- **Pletismografia com volume de fechamento:** Sim () Não ()

- **Medicação prescrita nesta consulta:**

- **Symbicort 12/400 2X/dia + Symbicort 6/200 4X/dia para resgate**

Orientar: PEF, Preenchimento do Diário de Sintomas e Uso da Medicação

V2 - Dia 15	SIM	NÃO
ACT + ACQ		
Medicação Utilizada		
Aderência à medicação		
Preenchimento do Diário de Sintomas		
Escarro Induzido		
NO		
Espirometria sem e com broncodilatador		
Suspender Prednisona		
Manter Symbicort 12/400 2X/dia + 6/200 4X/dia		
Pletismografia com volume de fechamento		
Orientação de PEF		
Orientação do Diário de Sintomas		
Orientação da medicação		
Retorno em 30 dias		

Trazer no retorno: receitas, PEF, diário de sintomas e dispositivos.

V3 – Dia 45: DATA DA CONSULTA: ____/____/____

Iniciais					Nº			
----------	--	--	--	--	----	--	--	--

- **Apresentou exacerbação:** Sim (____) Não (____)

- **Medicação utilizada:**

- **Adiar visita:** Sim (____) Não (____)

Teste de Controle da Asma:

--	--

1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?

- O tempo todo () 1 Ponto
- A maior parte do tempo () 2 Pontos
- Algumas vezes () 3 Pontos
- De vez em quando () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?

- Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
- Uma vez por dia () 2 Pontos
- 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
- 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
- Uma vez por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

- 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
- 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
- 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?

- Não controlada () 1 Ponto
- Mal controlada () 2 Pontos
- Um pouco controlada () 3 Pontos
- Bem controlada () 4 Pontos
- Completamente controlada () 5 Pontos

- Diário de sintomas:

Tosse	Chiado	Dispneia	Despertar	Resgate/ dose
Resgate/ dias	Dias livres sintomas	Dias com sintomas		

- Avaliação da aderência ao tratamento:

a) doses de medicação inalatória utilizada: $\geq 70\%$ _____

< 70% _____

b) comprimidos de Prednisona utilizados: $\geq 70\%$ _____

< 70% _____

c) avaliação das receitas com associação do reconhecimento das medicações: Sim () Não ()

d) avaliação da regularidade do preenchimento do diário de sintomas:

() ≥ 10 dias em 15 dias

() < 10 dias em 15 dias

- **Dosagem de cortisol plasmático** (data: ____/____/____)

Sim () _____ Não ()

- **Medicação prescrita nesta consulta:**

- **Symbicort 12/400 2X/dia + Symbicort 6/200 4X/dia para resgate**

V3 - Dia 45	SIM	NÃO
ACT		
Medicação Utilizada		
Aderência à medicação		
Preenchimento do Diário de Sintomas		
Dosagem de Cortisol		
Manter Symbicort 12/400 2X/dia + 6/200 4X/dia		
Orientação de PEF		
Orientação do Diário de Sintomas		
Orientação da medicação		
Retorno em 30 dias		

Trazer no retorno: receitas, PEF, diário de sintomas e dispositivos.

V4 - Dia 75

DATA DA CONSULTA: ____/____/____

Iniciais					Nº			
----------	--	--	--	--	----	--	--	--

- **Apresentou exacerbação:** Sim (____) Não (____)- **Medicação utilizada:**

- **Adiar visita:** Sim (____) Não (____)**Teste de Controle da Asma:**

--	--

1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?

- O tempo todo () 1 Ponto
- A maior parte do tempo () 2 Pontos
- Algumas vezes () 3 Pontos
- De vez em quando () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?

- Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
- Uma vez por dia () 2 Pontos
- 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
- 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
- Uma vez por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

- 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
- 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
- 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?

- Não controlada () 1 Ponto
- Mal controlada () 2 Pontos
- Um pouco controlada () 3 Pontos
- Bem controlada () 4 Pontos
- Completamente controlada () 5 Pontos

- Diário de sintomas:

Tosse	Chiado	Dispneia	Despertar	Resgate/ dose
Resgate/ dias	Dias livres sintomas	Dias com sintomas		

- Avaliação da aderência ao tratamento:

a) doses de medicação inalatória utilizada: $\geq 70\%$ _____
 $< 70\%$ _____

b) comprimidos de Prednisona utilizados: $\geq 70\%$ _____
 $< 70\%$ _____

c) avaliação das receitas com associação do reconhecimento das medicações: Sim () Não ()

d) avaliação da regularidade do preenchimento do diário de sintomas:

() ≥ 10 dias em 15 dias

() < 10 dias em 15 dias

- Dosagem de cortisol plasmático (data: ____/____/____)

Sim () _____ Não () _____

- **Medicação prescrita nesta consulta:**

- **Symbicort 12/400 2X/dia + Symbicort 6/200 4X/dia para resgate**

V4 - Dia 75	SIM	NÃO
ACT		
Medicação Utilizada		
Aderência à medicação		
Preenchimento do Diário de Sintomas		
Dosagem de Cortisol		
Manter Symbicort 12/400 2X/dia + 6/200 4X/dia		
Orientação de PEF		
Orientação do Diário de Sintomas		
Orientação da medicação		
Retorno em 15 dias		

Trazer no retorno: receitas, PEF, diário de sintomas e dispositivos.

V5 (Final) - Dia 90

DATA DA CONSULTA: ____/____/____

Iniciais					Nº			
-----------------	--	--	--	--	-----------	--	--	--

- **Apresentou exacerbação:** Sim (____) Não (____)

- **Medicação utilizada:**

- **Adiar visita:** Sim (____) Não (____)

- **Questionário de Controle da Asma (ACQ)**

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou por causa de sua asma, durante a noite?

- 0 Nunca
- 1 Quase nunca
- 2 Poucas vezes
- 3 Várias vezes
- 4 Muitas vezes
- 5 Muitíssimas vezes
- 6 Incapaz de dormir devido a asma

2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas de asma, quando você acordou pela manhã?

- 0 Sem sintomas
- 1 Sintomas muito leves
- 2 Sintomas leves
- 3 Sintomas moderados
- 4 Sintoma um tanto grave
- 5 Sintomas graves
- 6 Sintomas muito graves

3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?

- 0 Nada limitado
- 1 Muito pouco limitado
- 2 Pouco limitado
- 3 Moderadamente limitado
- 4 Muito limitado
- 5 Extremamente limitado
- 6 Totalmente limitado

4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?
- 0 Nenhuma
1 Muito pouca
2 Alguma
3 Moderada
4 Bastante
5 Muita
6 Muitíssima
5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?
- 0 Nunca
1 Quase nunca
2 Pouco tempo
3 Algum tempo
4 Bastante tempo
5 Quase sempre
6 Sempre
6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos de broncodilatador de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?
- 0 Nenhum
1 1-2 jatos na maior parte dos dias
2 3 - 4 jatos na maior parte dias
3 5 - 8 jatos na maior parte dias
4 9 -12 jatos na maior parte dias
5 13 – 16 jatos na maior parte dias
6 Mais de 16 jatos na maior parte dias
- Para ser preenchido pela equipe clínica**
7. VEF1 pré broncodilatador.....
VEF1 previsto.....
VEF1 % previsto.....
- 0 >95% previsto
1 95 – 90% previsto
2 89 – 80% previsto
3 79 – 70% previsto
4 69 – 60% previsto
5 59 - 60% previsto
6 <50% previsto

Teste de Controle da Asma:

--	--

- 1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?
- O tempo todo () 1 Ponto
 - A maior parte do tempo () 2 Pontos
 - Algumas vezes () 3 Pontos
 - De vez em quando () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos

2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?

- Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
- Uma vez por dia () 2 Pontos
- 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
- 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
- Uma vez por semana () 3 Pontos
- Uma ou duas vezes () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

- 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
- 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
- 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
- Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
- Nunca () 5 Pontos

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?

- Não controlada () 1 Ponto
- Mal controlada () 2 Pontos
- Um pouco controlada () 3 Pontos
- Bem controlada () 4 Pontos
- Completamente controlada () 5 Pontos

- **Diário de sintomas:**

Tosse	Chiado	Dispnéia	Despertar	Resgate/ dose
Resgate/ dias	Dias livres sintomas	Dias com sintomas		

- Determinação do controle da asma (baseado nas duas últimas semanas):

A) Asma bem controlada:

Preenche 2 ou mais dos seguintes:

- sintoma de curta duração em ≤ 2 dias /sem Sim () Não ()
- uso de medicação de alívio ≤ 2 dias/sem e ≤ 4 vezes/sem Sim () Não ()
- PEF matinal $\geq 80\%$ do predito diariamente Sim () Não ()

Preenche 2 ou mais dos critérios acima ? Sim () Não ()

• E todos os critérios seguintes :

- sem qualquer despertar noturno durante o sono pela asma Sim () Não ()
- sem qualquer visita ao PS Sim () Não ()
- sem uso de corticosteróide oral Sim () Não ()
- sem necessidade de modificação do tratamento da asma por efeitos colaterais Sim () Não ()

Preenche todos os critérios acima ? Sim () Não ()

Se preencher 2 ou mais critérios em A) e todos em B) = Asma Controlada

Se preencher < 2 critérios em A) e < todos em B) = Asma Não Controlada

B) Asma totalmente controlada:

- ausência total de sintomas Sim () Não ()
- sem uso de medicação de alívio Sim () Não ()
- PEF $\geq 80\%$ do predito diariamente Sim () Não ()
- sem visitas ao PS Sim () Não ()
- sem uso de corticosteróide oral Sim () Não ()
- sem modificação do tratamento por efeitos colaterais Sim () Não ()

Se preencher a todos os critérios acima = Asma Totalmente Controlada

C) Asma não controlada:

- não preenche os critérios de asma bem controlada Sim ()
- não preenche os critérios de asma totalmente controlada Sim ()
- ou necessitou de um ou mais cursos de corticosteróide oral
no período das 10 semanas de acompanhamento Sim ()

- ASMA CONTROLADA () ASMA NÃO CONTROLADA ()

- Avaliação da aderência ao tratamento:

a) doses de medicação inalatória utilizada: $\geq 70\%$ _____
 $< 70\%$ _____

b) comprimidos de Prednisona utilizados: $\geq 70\%$ _____
 $< 70\%$ _____

c) avaliação das receitas com associação do reconhecimento das
medicações: Sim () Não ()

d) avaliação da regularidade do preenchimento do diário de sintomas:
 () ≥ 10 dias em 15 dias
 () < 10 dias em 15 dias

- Dosagem de cortisol plasmático (data: ____/____/____)

Sim () _____ Não () _____

- Óxido Nítrico (data : ____/____/____)

Balão					Média	NO amb.
ppb						

- **Espirometria** (data : ____/____/____)

	Predito	Obtido	% Pred	Pós-BD	%PósBD	%ΔBD
CVF						
VEF1						
VEF1/CVF						

Aspecto da curva fluxo-volume: alça inspiratória normal () achatada ()
 alça expiratória normal () achatada ()

- **Escarro Induzido** (data : ____/____/____) Sim () Não ()

Total	% N	% E	% L	% EP	% MØ	Viab %	Cont. %

- **Teste de Broncoprovocação com Metacolina:** Sim () Não ()

PC_{20MET} = _____ - positivo: () negativo ()

- **Solicitar:**

- Prova de Função Pulmonar Completa – Pletismografia com
Recolhimento elástico
- Tomografia Computadorizada de Tórax de Alta Resolução
- Tomografia Computadorizada de Seios Paranasais
- Naso ou laringoscopia
- Endoscopia Digestiva Alta
- pH-metria
- Fibrobroncoscopia com biópsia endobrônquica
- Polissonografia
- Hormônios tireoidianos

V5 – Dia 90	SIM	NÃO
Ficha Clínica		
Medicação utilizada		
Preenchimento diário de sintomas		
Avaliação da aderência		
Determinação do controle da asma *		
ACT + ACQ		
Dosagem de cortisol plasmático		
Escarro Induzido		
NO		
Aplicação QQV		
Aplicação Q ansiedade/depressão		
Solicitação de PFP completa com RE		
Teste de Broncoprovocação Metacolina		
Solicitação de TCAR/SF		
Solicitação de EDA/pHmetria		
Solicitação de Fibrobroncoscopia		
Solicitação de Naso-laringoscopia		
Solicitação de Polissonografia		
Solicitação de Hormônios Tireoidianos		

*** Determinação do controle da asma (baseado nas duas últimas semanas):**

Solicitar	SIM	NÃO
PFP completa com Recolhimento Elástico		
Broncoprovocação com Metacolina		
TCAR		
TCSF		
EDA		
pHmetria		
Fibrobroncoscopia		
Naso-laringoscopia		
Polissonografia		
Hormônios Tireoidianos		

ESCALA DE SINTOMAS

VERMELHO - Teve sintomas

VERDE - Não teve sintomas

Marque com um X

Dia	Pico de fluxo	Tosse	Chiado	Falta de ar	Acordar	Bombinha
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div></div>				

Questionário do Hospital St. George na Doença Respiratória (SGRQ)

Nome: _____ RGHC: _____

PARTE 1

Para cada uma das perguntas seguintes, assinale a resposta que melhor corresponde aos seus problemas respiratórios ocorridos durante o último mês.

Assinale um só quadrado para cada pergunta

	Maioria dos dias da semana	Vários dias na semana	alguns dias no mês	Só durante as infecções respiratórias	nunca
1. Durante o ultimo mês tossi:	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
2. Durante o ultimo mês tive expectoração:	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
3. Durante o último mês tive falta de ar	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
4. Durante o ultimo mês tive crises de Chiado (“gatinhos” no peito)	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
5. Durante o último mês, quantas crises respiratórias graves ou desagradáveis você teve?	Mais de 3 Crises	3 crises	2 crises	1 crise	Nenhuma crise
	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
6. Quanto tempo durou a pior dessas crises? (passe para pergunta 7 se não teve crises graves)	1 semana ou mais	3 ou mis dias	1 ou 2 dias	menos de 1 dia	
	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	
7. Durante o último mês, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) teve por semana?	Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	todos os dias
	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
8. Se você tem chiado (“gatinhos” no peito), ela é pior de manhã?	Não	Sim			
	☐ 0	☐ 1			

PARTE 2

Sessão 1 Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu Maior problema	Cause-me muitos problemas	Causa-me alguns problemas	Não me causa nenhum problemas
☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0

Se tem ou já teve um trabalho remunerado, assinale uma das perguntas:

A minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar	A minha doença Respiratória interfere (ou interferiu) com o Meu trabalho normal Ou já me obrigou a Mudar de trabalho	A minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho
☐ 2	☐ 1	☐ 0

Sessão 2 Perguntas sobre as atividades que normalmente lhe têm provocado falta de ar ultimamente. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”, de acordo com o seu caso.

	Concordo	Não concordo
Quando estou sentado/a ou deitado/a	☐ 1	☐ 0
A tomar banho ou vestir-me	☐ 1	☐ 0
A caminhar em terreno plano	☐ 1	☐ 0
A subir um lance de escadas	☐ 1	☐ 0
A subir ladeiras	☐ 1	☐ 0
A praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	☐ 1	☐ 0

Sessão 3 Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e falta de ar ocorridos ultimamente. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”, de acordo com o seu caso.

	Concordo	Não concordo
A minha tosse causa-me dor	☐ 1	☐ 0
A minha tosse cansa-me	☐ 1	☐ 0
Falta-me o ar quando me baixo	☐ 1	☐ 0
A minha tosse ou falta de ar perturbam o meu sono	☐ 1	☐ 0
Fico muito cansado/a com facilidade	☐ 1	☐ 0

Sessão 4 Perguntas sobre outros efeitos provocados pela sua doença respiratória, nos últimos tempos. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”, de acordo com o seu caso.

	Concordo	Não concordo
A minha tosse ou falta de ar, envergonham-me em público	☐ 1	☐ 0
A minha doença respiratória é um incomodo para a minha família, amigos ou vizinhos	☐ 1	☐ 0
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	☐ 1	☐ 0
Sinto que não tenho controle sobre a minha doença respiratória	☐ 1	☐ 0
Não espero que a minha doença respiratória melhore	☐ 1	☐ 0
A minha doença tornou-se fisicamente diminuído/a ou inválido/a	☐ 1	☐ 0
Fazer exercício é arriscado para mim	☐ 1	☐ 0
Tudo o que faço, parece-me ser esforço excessivo	☐ 1	☐ 0

Sessão 5 Perguntas sobre a medicação para a sua doença respiratória. Caso não tome medicação, passe para a Sessão 6. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”, de acordo com o seu caso.

	Concordo	Não concordo
A minha medicação não está me ajudando muito	☐ 1	☐ 0
Tenho vergonha de tomar os medicamentos em público	☐ 1	☐ 0
A minha medicação provoca-me efeitos secundários desagradáveis	☐ 1	☐ 0
A minha medicação interfere muito no meu dia a dia	☐ 1	☐ 0

Sessão 6 As perguntas seguintes referem-se a atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com “X” a resposta “concordo” se pelo menos uma parte da frase se aplica ao seu caso; se não, assinale “não concordo”.

	Concordo	Não concordo
Levo muito tempo a lavar-me ou vestir-se	☐ 1	☐ 0
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho	☐ 1	☐ 0
Ando mais devagar do que as outras pessoas, ou então tenho de parar descansar	☐ 1	☐ 0
Quando subo um lance de escada, ou vou muito de devagar, ou então tenho de parar para descansar	☐ 1	☐ 0
Se estou apressado ou se caminho mais depressa, tenho de parar ou diminuir o passo	☐ 1	☐ 0
Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade em fazer coisas como: subir ladeira, carregar pesos quando subo escada, arrancar as ervas daninhas no jardim ou do quintal, dançar, jogar bola	☐ 1	☐ 0
Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade em fazer coisas como: carregar grandes pesos, cavar o jardim ou o quintal, caminhar depressa (8Km/h), jogar tênis ou nadar	☐ 1	☐ 0
Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade em fazer coisas como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar depressa, ou praticar desportos muito cansativos	☐ 1	☐ 0

Sessão 7 Gostaríamos de saber como é que sua doença respiratória habitualmente afeta o seu dia a dia. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”. (não se esqueça que “concordo” só se aplica ao seu caso quando não puder fazer esta atividade, devido a sua doença respiratória). Assinale todas as perguntas que se aplicam a si:

Concordo Não concordo

Não sou capaz de praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico

☐ 1☐ 0

Não sou capaz de sair de casa para me divertir

☐ 1☐ 0

Não sou capaz de sair de casa para fazer compras

☐ 1☐ 0

Não sou capaz de fazer o trabalho de casa

☐ 1☐ 0

Não sou capaz de sair da cama ou da cadeira

☐ 1☐ 0

Segue-se uma lista de outras atividades que provavelmente a sua doença respiratória o impede de fazer. (Não tem que assinalar nenhuma das atividades. Pretende-se apenas lembrá-lo/la de atividades que podem ser afetadas por sua falta de ar):

- Dar passeios a pé ou passear com cão
- Fazer o trabalho doméstico ou tratar do jardim ou do quintal
- Ter relações sexuais
- Ir a igreja, ao café, ou a outros locais de diversão
- Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumo
- Visitar a família, os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva outras atividades importantes que tenha deixado de fazer devido a sua doença respiratória:

Assinale com um "X" a resposta (só uma) que melhor define a forma como é afetado/a pela sua doença respiratória:

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gosto de fazer	Impede-me de fazer uma ou duas das que eu gostaria de fazer	Impede-me de fazer muitas das coisas que eu gostaria de fazer	Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer
---	---	---	--

☐ 0☐ 1☐ 2☐ 3

Questionário de Qualidade de Vida SF-36

Nome: _____ RGHC: _____

Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

(circule uma)

- Excelente..... 1
- Muito Boa..... 2
- Boa..... 3
- Ruim..... 4
- Muito ruim..... 5

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

(circule uma)

- Muito melhor agora do que um ano atrás..... 1
- Um pouco melhor agora do que a um ano atrás..... 2
- Quase a mesma de um ano atrás..... 3
- Um pouco pior agora do que há um ano atrás..... 4
- Muito pior agora do que há um ano atrás..... 5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. Atividades Vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilometro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? (circule um número em cada linha)

	Sim	Não
a. A quantidade de tempo que você levava para fazer seu trabalho ou outras atividade diminuiu?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule um número em cada linha)

	Sim	Não
a. A quantidade de tempo que você levava para fazer seu trabalho ou outras atividade diminuiu?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

- De forma nenhuma..... 1
- Ligeiramente..... 2
- Moderadamente..... 3
- Bastante..... 4
- Extremamente..... 5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? (circule uma)

- Nenhuma..... 1
- Muito leve..... 2
- Leve..... 3
- Moderada..... 4
- Grave..... 5
- Muito Grave..... 6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto à dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)? (circule uma)

- De maneira nenhuma..... 1
- Ligeiramente..... 2
- Moderadamente..... 3
- Bastante..... 4
- Extremamente..... 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas 4 semanas.

(circule um número em cada linha)

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? (circule uma)

Todo o tempo..... 1

A maior parte do tempo..... 2

Alguma parte do tempo..... 3

Uma pequena parte do tempo..... 4

Nenhuma parte do tempo..... 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?
(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria Das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

IDATE - *estado*

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, *neste momento*.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de *como você se sente neste momento*.

AVALIAÇÃO: 1 Não (absolutamente) 3 Bastante
 2 Um pouco 4 MUITÍSSIMO

1. Sinto-me calmo(a)	1	2	3	4
2. Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
3. Estou tenso(a)	1	2	3	4
4. Estou arrependido(a)	1	2	3	4
5. Sinto-me a vontade	1	2	3	4
6. Sinto-me perturbado(a)	1	2	3	4
7. Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8. Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
9. Sinto-me ansioso(a)	1	2	3	4
10. Sinto-me "em casa"	1	2	3	4
11. Sinto-me confiante	1	2	3	4
12. Sinto-me nervoso(a)	1	2	3	4
13. Estou agitado(a)	1	2	3	4
14. Sinto-me uma pilha de nervos	1	2	3	4
15. Estou descontraído(a)	1	2	3	4
16. Sinto-me satisfeito(a)	1	2	3	4

17. Estou preocupado(a)	1	2	3	4
18. Sinto-me superexcitado(a) e confuso(a)	1	2	3	4
19. Sinto-me alegre	1	2	3	4
20. Sinto-me bem	1	2	3	4

IDATE - *traço*

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você ***geralmente se sente***.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de *como você se sente geralmente*.

AVALIAÇÃO: 1 Quase nunca 3 Frequentemente
 2 Às vezes 4 Quase sempre

1. Sinto-me bem	1	2	3	4
2. Canso-me facilmente	1	2	3	4
3. Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4. Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1	2	3	4
6. Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
7. Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesma	1	2	3	4
8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver	1	2	3	4

9. Preocupo-me demais com coisas sem importância	1	2	3	4
10. Sou feliz	1	2	3	4
11. Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3	4
12. Não tenho muita confiança em mim mesmo(a)	1	2	3	4
13. Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas	1	2	3	4
15. Sinto-me deprimido(a)	1	2	3	4
16. Estou satisfeito(a)	1	2	3	4
17. Às vezes, idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando	1	2	3	4
18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19. Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20. Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

BDI

- 1- ☐ Não me sinto triste
☐ Eu me sinto triste
☐ Estou sempre triste e não consigo sair disso
☐ Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
- 2- ☐ Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
☐ Eu me sinto desanimado(a) quanto ao futuro
☐ Acho que nada tenho a esperar
☐ Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão que as coisas não podem melhorar
- 3- ☐ Não me sinto um fracasso
☐ Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
☐ Quando olho para trás na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
☐ Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso
- 4- ☐ Tenho tanto prazer em tudo como antes
☐ Não sinto mais prazer nas coisas como antes
☐ Não encontro um prazer real em mais nada
☐ Estou insatisfeito(a) ou aborrecido(a) com tudo
- 5- ☐ Não me sinto especialmente culpado(a)
☐ Eu me sinto culpado(a) às vezes
☐ Eu me sinto culpado(a) na maior parte do tempo
☐ Eu me sinto sempre culpado(a)
- 6- ☐ Não acho que esteja sendo punido(a)
☐ Acho que posso ser punido(a)
☐ Creio que vou ser punido(a)
☐ Acho que estou sendo punido(a)
- 7- ☐ Não me sinto decepcionado(a) comigo mesmo(a)
☐ Estou decepcionado(a) comigo mesmo(a)
☐ Estou enojado(a) de mim
☐ Eu me odeio
- 8- ☐ Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
☐ Sou crítico(a) em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros
☐ Eu me culpo sempre por minhas falhas
☐ Eu me culpo por tudo de mal que acontece

- 9- () Não tenho quaisquer idéias de me matar
() Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
() Gostaria de me matar
() Eu me mataria, se tivesse oportunidade
- 10- () Não choro mais do que o habitual
() Choro mais agora do que costumava
() Agora choro o tempo todo
() Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que queira
- 11- () Não sou mais irritado(a) agora, do que já fui
() Fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
() Atualmente, me sinto irritado(a) o tempo todo
() Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me
- 12- () Não perdi o interesse nas outras pessoas
() Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
() Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas
() Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas
- 13- () Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época
() Adio minhas decisões mais do que costumava
() Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
() Não consigo mais tomar decisões
- 14- () Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
() Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
() Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
() Considero-me feio(a)
- 15- () Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
() Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
() Tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa
() Não consigo fazer nenhum trabalho

- 16- () Durmo tão bem quanto de hábito
() Não durmo tão bem quanto costumava
() Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir
() Acordo várias horas mais cedo do que costumava e Tenho dificuldade para voltar a dormir
- 17- () Não fico mais cansado(a) que de hábito
() Fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava
() Sinto-me cansado(a) ao fazer quase qualquer coisa
() Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
- 18- () Meu apetite não está pior do que de hábito
() Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
() Meu apetite está muito pior agora
() Não tenho mais nenhum apetite
- 19- () Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente
() Perdi mais de 2,5 Kg
() Perdi mais de 5,0 Kg
() Perdi mais de 7,5 Kg
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos () Sim () Não
- 20- () Não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde
() Preocupo-me com meus problemas físicos, como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre
() Estou muito preocupado(a) com meus problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso
() Estou tão preocupado(a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa
- 21- () Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual
() Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava
() Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente
() Perdi completamente o interesse por sexo

9 REFERENCIAS

1. Rabe K, Adachi M, Lai C, Soriano J, Vermeire P, Weiss K, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):40-7.
2. Araujo A, Ferraz E, Borges MC, Filho J, Vianna E. Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma. *J Bras Pneumol*. 2007 Oct;33(5):495-501.
3. Adams R, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jul;110(1):58-64.
4. Côté J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo J, Rouleau M, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 May;155(5):1509-14.
5. FitzGerald J. Psychosocial barriers to asthma education. *Chest*. 1994 Oct;106(4 Suppl):260S-3S.
6. de Oliveira M, Faresin S, Bruno V, de Bittencourt A, Fernandes A. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):908-14.
7. Salto Júnior J, Wandalsen G, Naspitz C, Solé D. Asthma and respiratory disease mortality rates in the state of Sao Paulo, Brazil: 1970-1996. *Allergol Immunopathol (Madr)*.30(1):30-5.
8. Mauad T, Ferreira D, Costa M, Araujo B, Silva L, Martins M, et al. Characterization of autopsy-proven fatal asthma patients in São Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008 Jun;23(6):418-23.
9. DATASUS. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso em 28/05/2009.

10. Ponte E, Franco R, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz A. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Feb;33(1):15-9.
11. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte E, Barreto M, Rodrigues L, et al. Rapid reduction in hospitalizations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J*. 2009 Jul.
12. Serra-Batllés J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998 Dec;12(6):1322-6.
13. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
14. Committee GE, Committee. GS. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>.
15. Bacharier L, Strunk R, Mauger D, White D, Lemanske RJ, Sorkness C. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug;170(4):426-32.
16. Teeter J, Bleecker E. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest*. 1998 Feb;113(2):272-7.
17. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2341-51.
18. Dolan C, Fraher K, Bleecker E, Borish L, Chipps B, Hayden M, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Jan;92(1):32-9.

19. Moore W, Bleecker E, Curran-Everett D, Erzurum S, Ameredes B, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):405-13.
20. Luskin A. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr;115(4 Suppl):S539-45.
21. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):470-7.
22. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel S. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):101-8.
23. Alves RS, Vianna FA, Pereira C. Clinical phenotypes of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2008 Sep;34(9):646-53.
24. Franco R, Santos A, do Nascimento H, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health*. 2007;7:82.
25. Santos M, Fernandes A, Amorim M, Lima P, Faresin S, Santoro I. Evaluation of diagnostic criteria for severe asthma described in a public health directive regulating the free distribution of medications for the maintenance treatment of asthma. *J Bras Pneumol*. 2009 Apr;35(4):310-7.
26. Moritz P, Steidle L, Felisbino M, Kleveston T, Pizzichini M, Pizzichini E. Determination of the inflammatory component of airway diseases by induced sputum cell counts: use in clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2008 Nov;34(11):913-21.
27. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74.

28. Neffen H, Fritscher C, Schacht F, Levy G, Chiarella P, Soriano J, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005 Mar;17(3):191-7.
29. Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000 Nov;16(5):802-7.
30. Irwin R, Curley F, French C. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*. 1993 Jun;103(6):1662-9.
31. Robinson D, Campbell D, Durham S, Pfeffer J, Barnes P, Chung K. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):478-83.
32. Wenzel S. A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):397-8.
33. Taylor D, Bateman E, Boulet L, Boushey H, Busse W, Casale T, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008 Sep;32(3):545-54.
34. Reddel H, Taylor D, Bateman E, Boulet L, Boushey H, Busse W, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul;180(1):59-99.
35. Chatkin J, Cavalet-Blanco D, Scaglia N, Tonietto R, Wagner M, Fritscher C. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol*. 32(4):277-83.
36. Williams L, Pladevall M, Xi H, Peterson E, Joseph C, Lafata J, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor

- outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1288-93.
37. Santos PM, D'Oliveira AJ, Noblat LA, Machado A, Noblat A, Cruz A. Predictors of adherence to treatment in patients with severe asthma treated at a referral center in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008 Dec;34(12):995-1002.
 38. Weinstein A. Should patients with persistent severe asthma be monitored for medication adherence? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Feb;94(2):251-7.
 39. Aburuz S, Heaney L, Millership J, Gamble J, McElroy J. A cross-sectional study evaluating the relationship between cortisol suppression and asthma control in patients with difficult asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Jan;63(1):110-5.
 40. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney L. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov;180(9):817-22.
 41. Jentzsch N, Camargos P. Methods of assessing adherence to inhaled corticosteroid therapy in children and adolescents: adherence rates and their implications for clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2008 Aug;34(8):614-21.
 42. Davies D, Wicks J, Powell R, Puddicombe S, Holgate S. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):215-25; quiz 26.
 43. Benayoun L, Druilhe A, Dombret M, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May;167(10):1360-8.
 44. Pavord I, Pizzichini M, Pizzichini E, Hargreave F. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. 1997 Jun;52(6):498-501.

45. Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, Evans S, Morris M, 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 Aug;154(2 Pt 1):308-17.
46. Pizzichini E, Pizzichini M, Gibson P, Parameswaran K, Gleich G, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1511-7.
47. Jatakanon A, Lim S, Chung K, Barnes P. An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J*. 1998 Nov;12(5):1084-8.
48. Pavord I, Brightling C, Woltmann G, Wardlaw A. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999 Jun;353(9171):2213-4.
49. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente F, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006 Mar;129(3):565-72.
50. Green R, Brightling C, Woltmann G, Parker D, Wardlaw A, Pavord I. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):875-9.
51. Green R, Brightling C, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov;360(9347):1715-21.
52. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May;119(5):1043-52; quiz 53-4.

53. Louis R, Lau L, Bron A, Roldaan A, Radermecker M, Djukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):9-16.
54. Wenzel S, Schwartz L, Langmack E, Halliday J, Trudeau J, Gibbs R, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):1001-8.
55. Simpson J, Scott R, Boyle M, Gibson P. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006 Jan;11(1):54-61.
56. Simpson J, Grissell T, Douwes J, Scott R, Boyle M, Gibson P. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax*. 2007 Mar;62(3):211-8.
57. Gustafsson L, Leone A, Persson M, Wiklund N, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Dec;181(2):852-7.
58. Barnes P, Belvisi M. Nitric oxide and lung disease. *Thorax*. 1993 Oct;48(10):1034-43.
59. Brightling C, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan M, Wardlaw A, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Oct;356(9240):1480-5.
60. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov S, Chung K, Barnes P. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998 Feb;53(2):91-5.
61. Payne D, Adcock I, Wilson N, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in

- children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct;164(8 Pt 1):1376-81.
62. Smith A, Cowan J, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb;169(4):473-8.
 63. Smith A, Cowan J, Brassett K, Herbison G, Taylor D. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005 May;352(21):2163-73.
 64. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr;171(8):912-30.
 65. Lim K, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest*. 2008 May;133(5):1232-42.
 66. Olin A, Bake B, Torén K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1852-6.
 67. Jenkins H, Cherniack R, Szeffler S, Covar R, Gelfand E, Spahn J. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1318-24.
 68. Bel E. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Jan;10(1):44-50.
 69. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug;164(4):565-8.
 70. ten Brinke A, Zwinderman A, Sterk P, Rabe K, Bel E. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep;164(5):744-8.

71. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes P, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004 Jul;24(1):122-8.
72. Shaw D, Berry M, Hargadon B, McKenna S, Shelley M, Green R, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1871-5.
73. Fahy J. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 May;6(3):256-9.
74. Ito K, Chung K, Adcock I. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):522-43.
75. Tattersfield A, Knox A, Britton J, Hall I. Asthma. *Lancet*. 2002 Oct;360(9342):1313-22.
76. Peters S. Heterogeneity in the pathology and treatment of asthma. *Am J Med*. 2003 Aug;115 Suppl 3A:49S-54S.
77. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002 Jul;57(7):643-8.
78. Wenzel S, Szeffler S, Leung D, Sloan S, Rex M, Martin R. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Sep;156(3 Pt 1):737-43.
79. Sont J, Han J, van Krieken J, Evertse C, Hooijer R, Willems L, et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax*. 1996 May;51(5):496-502.
80. Chakir J, Hamid Q, Bossé M, Boulet L, Laviolette M. Bronchial inflammation in corticosteroid-sensitive and corticosteroid-resistant asthma at baseline and on oral corticosteroid treatment. *Clin Exp Allergy*. 2002 Apr;32(4):578-82.

81. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung K, Barnes P. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1532-9.
82. ten Brinke A, Zwinderman A, Sterk P, Rabe K, Bel E. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Sep;170(6):601-5.
83. Bonnans C, Chanez P, Meziane H, Godard P, Bousquet J, Vachier I. Glucocorticoid receptor-binding characteristics in severe asthma. *Eur Respir J*. 2003 Jun;21(6):985-8.
84. Barnes P. Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):264-8.
85. Chanez P, Wenzel S, Anderson G, Anto J, Bel E, Boulet L, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;119(6):1337-48.
86. Strek M. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):116-23.
87. Woolcock A. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Aug;154(2 Pt 2):S45-8.
88. Heaney L, Conway E, Kelly C, Johnston B, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003 Jul;58(7):561-6.
89. ten Brinke A, van Dissel J, Sterk P, Zwinderman A, Rabe K, Bel E. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Mar;107(3):449-54.
90. Mauad T, Silva L, Santos M, Grinberg L, Bernardi F, Martins M, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct;170(8):857-62.

91. Mauad T, Leick-Maldonado F, Lemos M, Dolhnikoff M, Caldini E, Montes G, et al. The role of the collagenous and elastic system fibers in modulating bronchoconstriction. *Braz J Med Biol Res.* 1996 Sep;29(9):1195-9.
92. Ravensberg A, Ricciardolo F, van Schadewijk A, Rabe K, Sterk P, Hiemstra P, et al. Eotaxin-2 and eotaxin-3 expression is associated with persistent eosinophilic bronchial inflammation in patients with asthma after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Apr;115(4):779-85.
93. Bussamra M, da Silva Filho L, Kasahara D, Cukier A, Rodrigues J, Stelmach R. Educational program for smoke-induced respiratory diseases in Brazilian Amazon: assessing knowledge about asthma. *J Asthma.* 2004 Feb;41(1):35-41.
94. Bussamra M, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues J. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest.* 2005 Feb;127(2):530-5.
95. Cukier A, Stelmach R, Kavakama J, Terra Filho M, Vargas F. Persistent asthma in adults: comparison of high resolution computed tomography of the lungs after one year of follow-up. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2001;56(3):63-8.
96. Fiterman J, Mattos W, Cukier A. Avaliação da eficácia clínica, aceitabilidade e preferência de dois sistemas inalatórios de beclometasona no tratamento de asthma: pulvinal versus aeriliser. *J Bras Pneumol.* 2004;30:413-8.
97. Vieira J, Cukier A, Stelmach R, Kasahara D, Gannam S, Warth M. Comparison of knowledge on asthma: doctors completing internal medicine residency and doctors completing medical school. *Sao Paulo Med J.* 2001 May;119(3):101-4.
98. Vargas F, Croce M, Teixeira L, Terra-Filho M, Cukier A, Light R. Effect of inhaled furosemide on the bronchial response to lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Chest.* 1992 Aug;102(2):408-11.

99. Ribeiro M, Angelini L, Robles-Ribeiro P, Stelmach R, Santos UP, Terra-Filho M. Validation of the Brazilian-Portuguese version of the European Community Respiratory Health Survey in asthma patients. *J Asthma*. 2007 Jun;44(5):371-5.
100. Carvalho N, Ribeiro P, Ribeiro M, Nunes MP, Cukier A, Stelmach R. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *J Bras Pneumol*. 2007 Feb;33(1):1-6.
101. Carvalho-Pinto R, Angelini L, Cukier A, Stelmach R, Rabe K. Characteristics of a severe/difficult-to-control Brazilian asthmatic patient's population [abstract]. *European Respiratory Society [CD-ROM]*; 2008 Oct 04-08; Berlin, Alemanha.
102. Angelini L, Robles-Ribeiro P, Carvalho-Pinto R, Ribeiro M, Cukier A, Stelmach R. Two-year evaluation of an educational program for adult outpatients with asthma. *J Bras Pneumol*. 2009 Jul;35(7):618-27.
103. Dias-Júnior S, Pinto R, Angelini L, Fernandes F, Cukier A, Stelmach R. [Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma]. *J Bras Pneumol*. 2009 Mar;35(3):261-5.
104. Carvalho-Pinto R, Angelini L, Santos D, Cukier A, Stelmach R, Rabe K. Is Asthma Control Test (ACT) the best measure to quantify asthma control in severe not controlled patients? [abstract]. In: *ATS 2009, San Diego*. In: L A, editor. *Am J Respir Crit Care Med*. p. A4322.
105. Carvalho-Pinto R, Stelmach R, Angelini L, Santos D, Cukier A, Rabe K. Brazilian severe asthma characterization and its phenotypes [abstract]. In: *ATS 2010, New Orleans*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A2737.
106. Carvalho-Pinto R, Stelmach R, Angelini L, Santos D, Cukier A, Rabe K. Is there a good tool to measure asthma control on severe asthma patients? [abstract]. In: *ATS 2010, New Orleans, LA*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A2560. .

107. [Latin-American Consensus on Difficult-to-Control Asthma. 2008 Update]. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Jun;44 Suppl 3:1-43.
108. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct;170(8):836-44.
109. Lund V, Mackay I. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993 Dec;31(4):183-4.
110. Kahrilas P, Quigley E. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996 Jun;110(6):1982-96.
111. Nathan R, Sorkness C, Kosinski M, Schatz M, Li J, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59-65.
112. Juniper E, O'Byrne P, Guyatt G, Ferrie P, King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):902-7.
113. Roxo J, Ponte E, Ramos D, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz A. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *J Bras Pneumol*. 2010 Apr;36(2):159-66.
114. MRI, Lyon. MAPI Research Institute/MAPI Research Trust. Disponível em: <http://www.mapi-research.fr>.
115. Leite M, Ponte E, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz A. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):756-63.
116. Juniper E, Bousquet J, Abetz L, Bateman E. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):616-21.

117. Lähelmä S, Kirjavainen M, Kela M, Herttuainen J, Vahteristo M, Silvasti M, et al. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;59(2):167-73.
118. Guan F, Uboh C, Soma L, Luo Y, Rudy J, Tobin T. Detection, quantification and confirmation of anabolic steroids in equine plasma by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005 Dec;829(1-2):56-68.
119. Thorsson L, Edsbäcker S. Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Eur Respir J*. 1998 Dec;12(6):1340-5.
120. Pujos E, Flament-Waton M, Paisse O, Grenier-Loustalot M. Comparison of the analysis of corticosteroids using different techniques. *Anal Bioanal Chem*. 2005 Jan;381(1):244-54.
121. Ciconelli, RM. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1998. p. 143-50.
122. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J*. 2002 Mar;19(3):405-13.
123. Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A. Inventário de Depressão de Beck, Propriedades Psicométricas da Versão em Português. In: Gorenstein C, Anfrede LHG, Zuardi AW, editores. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Ed Lemos; 2000. p 89-95.
124. Biaggio A, Natalício L. Manual do IDATE. Rio de Janeiro. CEPA;1979.
125. DuBois A, Botelho S, Conroe J. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Investig* 1956 :327-35.

126. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):1-2.
127. Quanjer, PH. Standardized lung function testing . *Eur Physiopathol Respir*1983. p. 1-95.
128. Santos U, Gannam S, Abe J, Esteves P, Freitas-Filho M, Wakassa T, et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. *J Bras Pneumol* 2001; 27(5) Set-Oct:231-6.
129. Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy*. 1993 Oct;48(7):473-5.
130. Oppenheimer J, Nelson H. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Feb;96(2 Suppl 1):S6-12.
131. Pizzichini E, Pizzichini M, Leigh R, Djukanović R, Sterk P. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002 Sep;37:9s-18s.
132. Efthimiadis A, Pizzichini E, Pizzichini M, Hargreave F. Sputum examination for indices of airway inflammation: laboratory procedures. *Thoracic Society Canadienne de Thoracologie*; 1997:1-31. .
133. Efthimiadis A, Pizzichini M, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave F. Induced sputum cell and fluid-phase indices of inflammation: comparison of treatment with dithiothreitol vs phosphate-buffered saline. *Eur Respir J*. 1997 Jun;10(6):1336-40.
134. Efthimiadis A, Pizzichini M, Kolendowicz R. The influence of cell viability and squamous epithelial cell contamination on the reliability of sputum differential cell counts [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; A348.
135. Cruz A, Bousquet P. The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations. *Allergy*. 2009 Mar;64(3):319-21.

136. Beuther D, Weiss S, Sutherland E. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul;174(2):112-9.
137. Murray C, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;1(5):407-12.
138. Kraft M, Cassell G, Henson J, Watson H, Williamson J, Marmion B, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158(3):998-1001.
139. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):302-8.
140. Haldar P, Pavord I, Shaw D, Berry M, Thomas M, Brightling C, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug;178(3):218-24.
141. Miller M, Lee J, Miller D, Wenzel S, Group TS. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007 Mar;101(3):481-9.
142. ten Brinke A, Sterk P, Masclee A, Spinhoven P, Schmidt J, Zwinderman A, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):812-8.
143. Eisner M, Iribarren C. The influence of cigarette smoking on adult asthma outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2007 Jan;9(1):53-6.
144. Ponte E, Franco R, Nascimento H, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto M, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008 May;63(5):564-9.
145. ten Brinke A, Grootendorst D, Schmidt J, De Bruïne F, van Buchem M, Sterk P, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr;109(4):621-6.

146. Miller M, Johnson C, Miller D, Deniz Y, Bleecker E, Wenzel S. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):990-5.
147. Ragab S, Scadding G, Lund V, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006 Jul;28(1):68-74.
148. Stelmach R, do Patrocínio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3140-7.
149. Richter J. Asthma and gastroesophageal reflux disease: the truth is difficult to define. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1150-2.
150. Chung K, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1999 May;13(5):1198-208.
151. Leggett J, Johnston B, Mills M, Gamble J, Heaney L. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest*. 2005 Apr;127(4):1227-31.
152. Mastronarde J, Anthonisen N, Castro M, Holbrook J, Leone F, Teague W, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(15):1487-99.
153. Littner M, Leung F, Ballard En, Huang B, Samra N. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1128-35.

154. Awad O, Fasano M, Lee J, Graham S. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol*. 2008 2008 Mar-Apr;22(2):197-203.
155. Parsons J, Benninger C, Hawley M, Philips G, Forrest L, Mastronarde J. Vocal cord dysfunction: beyond severe asthma. *Respir Med*. 2010 Apr;104(4):504-9.
156. Bisaccioni C, Aun M, Cajuela E, Kalil J, Agondi R, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):769-73.
157. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jul;104(1):5-13.
158. Mascia K, Haselkorn T, Deniz Y, Miller D, Bleecker E, Borish L. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):970-5.
159. Lee J, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps B, Wenzel S. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1882-9.
160. Tan K. Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2001;61(14):2079-86.
161. Suzuki K, Hasegawa T, Sakagami T, Koya T, Toyabe S, Akazawa K, et al. Analysis of perimenstrual asthma based on questionnaire surveys in Japan. *Allergol Int*. 2007 Sep;56(3):249-55.
162. Teodorescu M, Polomis D, Hall S, Teodorescu M, Gangnon R, Peterson A, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea Risk with Asthma Control in Adults. *Chest*. 2010 [Epub ahead of print] May.

163. Busacker A, Newell JJ, Keefe T, Hoffman E, Granroth J, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009 Jan;135(1):48-56.
164. Pedersen S. Why does airway inflammation persist? Is it failure to treat early? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 2):S182-5.
165. Hauber H, Gotfried M, Newman K, Danda R, Servi R, Christodouloupoulos P, et al. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul;112(1):58-63.
166. in't Veen J, Smits H, Hiemstra P, Zwinderman A, Sterk P, Bel E. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):93-9.
167. Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L. Correlation among FEV₁, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy*. 2007 Feb;62(2):207-8.
168. Silkoff P, Lent A, Busacker A, Katial R, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6):1249-55.
169. Pérez-de-Llano L, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Balotra A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1221-7.
170. Sant'Anna C, Stelmach R, Zanetti Feltrin M, Filho W, Chiba T, Cukier A. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2003 Jan;123(1):136-41.
171. Incalzi R, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Imperiale C, Maggi S, et al. Evaluation of health outcomes in elderly patients with asthma and COPD

- using disease-specific and generic instruments: the Salute Respiratoria nell'Anziano (Sa.R.A.) Study. *Chest*. 2001 Sep;120(3):734-42.
172. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware JJ, et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb;149(2 Pt 1):371-5.
 173. Moy M, Fuhlbrigge A, Blumenschein K, Chapman R, Zillich A, Kuntz K, et al. Association between preference-based health-related quality of life and asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Mar;92(3):329-34.
 174. Horak E, Sawyer S, Roberts M, Lanigan A, Carlin J, Olinsky A, et al. Impact of disease severity on quality of life in adults with asthma. *Wien Klin Wochenschr*. 2005 Jul;117(13-14):462-7.
 175. Heaney L, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med*. 2005 Sep;99(9):1152-9.
 176. van der Schoot T, Kaptein A. Pulmonary rehabilitation in an asthma clinic. *Lung*. 1990;168 Suppl:495-501.
 177. Nishimura K, Hajiro T, Oga T, Tsukino M, Sato S, Ikeda A. A comparison of two simple measures to evaluate the health status of asthmatics: the Asthma Bother Profile and the Airways Questionnaire 20. *J Asthma*. 2004 Apr;41(2):141-6.