

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO

Comparações de aspectos clínicos, funcionais pulmonares, inflamatórios e de prevalência de atopia entre idosos com asma de início tardio e asma de longa duração

Ribeirão Preto
2022

LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO

Comparações de aspectos clínicos, funcionais pulmonares, inflamatórios e de prevalência de atopia entre idosos com asma de início tardio e asma de longa duração

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Bezerra de Menezes

Ribeirão Preto
2022

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

FICHA CATALOGRÁFICA

YAMAMOTO, Leandro de Resende

Comparações de aspectos clínicos, funcionais pulmonares, inflamatórios e de prevalência de atopia entre idosos com asma de início tardio e asma de longa duração / Leandro de Resende Yamamoto; orientador, Marcelo Bezerra de Menezes. – Ribeirão Preto, 2022.

111 páginas

Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo, 2022.

1. Asma; 2. Idosos ; 3. Asma de início tardio; 4. Asma de longa duração

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: YAMAMOTO, Leandro de Resende

Título: Comparações de aspectos clínicos, funcionais pulmonares, inflamatórios e de prevalência de atopia entre idosos com asma de início tardio e asma de longa duração.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de doutor.

Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIAS

À Deus, por ter permanecido ao meu lado todos os dias dessa trajetória.

À minha família (em especial à minha mãe), pelo carinho, apoio e compreensão em todos os momentos.

Ao estimado Professor Marcelo Bezerra de Menezes, meu grande exemplo de profissional, por ter acreditado em mim e por ter colaborado gentilmente em cada etapa do nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Élcio dos Santos Oliveira Vianna, quem primeiro me acolheu como aluno de doutorado e pacientemente concordou com a mudança de caminhos que eu pretendia seguir .

Aos Médicos Pneumologistas, Alergologistas e Geriatras contratados do HCFMRP e Residentes de Pneumologia, de Alergologia e de Geriatria pela fraternal colaboração na triagem de pacientes, na realização de exames complementares e na escolha dos testes cognitivos mais adequados para realizarmos em nosso trabalho.

À Elizabet Sobrani, um enorme exemplo de humildade, dedicação, paciência, generosidade e amor. Quem sempre me estendeu a mão em todos os momentos que precisei e a quem sou eternamente grato por tanto. “Bete”, tenho um carinho de filho por você!

À Luciana Straccia e Cristina Galego, duas profissionais por quem tenho grande carinho e que não mediram esforços para contribuir com nosso trabalho. E aos colaboradores da Seção de Pneumologia (Romilda, Cássia, Rosa), a todos os aprimorandos da Fisioterapia, e a todos os funcionários do HCFMRP, que de uma forma ou de outra sempre colaboraram com o andamento do nosso projeto.

À minha Banca de Qualificação (Dra. Andrea Cetlin, Dra. Ivana Labadessa e Dra. Nereida Lima) que gentilmente apontou caminhos de aprimoramento ao nosso trabalho.

Aos meus colegas de trabalho Dra Maria Helena de Castro e Silva, Dr José Henrique Sanatana e a todos os meus amigos pela compreensão e colaboração durante os momentos mais exaustivos da minha caminhada de pós-graduando.

Ao apoio recebido da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

YAMAMOTO, Leandro de Resende. **Comparações de aspectos clínicos, funcionais pulmonares, inflamatórios e de prevalência de atopia entre idosos com asma de início tardio e asma de longa duração.** 2022. 111 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

O número de asmáticos com mais de 65 anos de idade vem crescendo no mundo todo, porém ainda há poucos estudos clínicos relacionados à asma nessa faixa etária. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar se há diferenças em características gerais e clínicas, funcionais pulmonares, inflamatórias e em prevalência de atopia entre dois grupos de idosos: um grupo com asma de longa duração (ALD) e outro com asma de início tardio (AInT). Para esse fim, realizamos um estudo transversal observacional com 82 idosos: 46 com ALD (início da asma antes dos 40 anos de idade) e 36 com AInT (início da asma aos 40 anos de idade ou após), registrando-se tratamento da asma e comorbidades; além de triagem de comprometimento cognitivo (Mini exame do estado mental - MMEM), avaliação do controle clínico da asma (*Asthma control questionnaire 7 - ACQ7*), técnica inalatória (listas de verificação padronizadas), adesão ao tratamento farmacológico da asma (*Morisky Medication Adherence Scale-8 - MMAS-8*), espirometria, pico de fluxo inspiratório, escarro induzido, *prick test* e contagem de eosinófilos em sangue periférico. Como resultados, observamos que ambos os grupos apresentaram bom controle clínico da asma (ACQ7: $1,20 \pm 0,74$ (ALD) x $1,11 \pm 0,89$ (AInT); $p=0,67$). O grupo ALD apresentou obstrução mais grave ao fluxo aéreo (VEF1 (% previsto): $62,04 \pm 19,50$ x $77,15 \pm 18,74$, $p < 0,01$), maior prevalência de *prick test* positivos ($65,6\%$ x $18,8\%$, $p=0,001$) e menor proporção de eosinófilos em sangue periférico ($2,54\% \pm 2,17$ x $3,92\% \pm 3,24$, $p=0,03$). Não houve diferença na contagem de células e nos perfis inflamatórios do escarro induzido entre os grupos. Triagem positiva para déficit cognitivo, uso incorreto de dispositivos inalatórios e baixa adesão ao tratamento farmacológico da asma foram observados em grande número de indivíduos. Concluímos que a asma em idosos apresenta peculiaridades que podem fugir ao que é aceito genericamente para não-idosos.

PALAVRAS-CHAVE: Asma. Idosos. Asma de início tardio. Asma de longa duração.

ABSTRACT

YAMAMOTO, Leandro de Resende. **Comparison of clinical, functional pulmonary, and inflammatory aspects and prevalence of atopy between older people with late-onset asthma and long-term asthma.** 2022. 111 f. Doctoral Dissertation – School of Medicine of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The number of people with asthma aged over 65 years has increased worldwide, but few clinical studies analyze asthma in this age group. Thus, the objective of this study was to assess differences in general and clinical characteristics, pulmonary function, inflammation, and in the prevalence of atopy between two groups of older people, one with long-standing asthma (LSA) and the other with late-onset asthma (LOA). Thus, we conducted an observational cross-sectional study with 82 people, 46 with LSA (onset before 40 years old) and 36 with LOA (onset at 40 years old or later), recording the treatment of asthma and comorbidities, in addition to screening for cognitive impairment (Mini Mental State Examination - MMSE) and assessing clinical asthma control (Asthma control questionnaire 7 - ACQ7), inhalation technique (standardized checklists), adherence to the pharmacological treatment of asthma (Morisky Medication Adherence Scale-8 - MMAS-8), spirometry, peak inspiratory flow, induced sputum, prick test, and peripheral blood eosinophil count. As a result, both groups had good clinical asthma control (ACQ7: 1.20 ± 0.74 (LSA) x 1.11 ± 0.89 (LOA), $p = 0.67$). The LSA group had more severe airflow obstruction (FEV1 (predicted %): 62.04 ± 19.50 x 77.15 ± 18.74 , $p < 0.01$), higher prevalence of positive prick testing (65.6% x 18.8% , $p = 0.001$), and a lower proportion of peripheral blood eosinophil count ($2.54\% \pm 2.17$ x $3.92\% \pm 3.24$, $p = 0.03$). There was no difference in cell count or induced sputum inflammatory profile between groups. Positive cognitive impairment screening, incorrect use of inhalation devices, and poor adherence to the pharmacological treatment of asthma were observed in a large number of participants. In conclusion, asthma presents peculiarities in older people that go beyond what is generally accepted in younger people.

KEYWORDS: Asthma. Elderly. Late-onset asthma. Long-standing asthma.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACQ7	<i>Asthma control questionnaire 7</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AIiT	Asma de início tardio
ALD	Asma de longa duração
APCs	<i>Antigen-presenting cells</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CCL17	<i>CC chemokine ligand 17</i>
CD	<i>Cluster designation</i>
CI	Corticosteroide inalatório
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF ₍₂₅₋₇₅₎	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF
FENO	Fração exalada de óxido nítrico
GINA	<i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage - colony stimulating factor</i>
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HRB	Hiperresponsividade brônquica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
LABA	<i>Long-acting beta 2 agonist</i>
LAMA	<i>Long-acting muscarinic antagonist</i>
MEEM	Mini-exame do estado mental
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MMAS8	<i>Morisky medication adherence scale 8</i>
mmHg	Milímetros de mercúrio
NHANES II	<i>National Health and Nutrition Examination Survey II</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PCR	Proteína C reativa
PFE	Pico de fluxo expiratório
PFI	Pico de fluxo inspiratório
RA	Rinite alérgica
RPM	Rotações por minuto
SAHOS	Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
Th	<i>T helper</i>
Thf	<i>T helper follicular</i>

TNF α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
Tregs	T reguladoras
TSLP	<i>Thymic stromal lymphopietin</i>
USP	Universidade de São Paulo
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR	Volume residual
VSR	Vírus sincial respiratório

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos indivíduos	49
Tabela 2 - Características clínicas dos indivíduos	50
Tabela 3 - Técnica de uso dos dispositivos inalatórios	51
Tabela 4 - Adesão ao tratamento farmacológico da asma	51
Tabela 5 - Parâmetros espirométricos – espirometria 1	52
Tabela 6 - Parâmetros espirométricos – espirometria 2	52
Tabela 7 - Análise de escarro induzido	54
Tabela 8 - Distribuição dos perfis inflamatórios	54
Tabela 9 - Parâmetros avaliados no sangue periférico	55
Tabela 10 - Correlações entre características clínicas e pontuação MEEM	55
Tabela 11 - Correlação entre características clínicas e pontuação na Avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (pó seco)	56
Tabela 12 - Correlação entre características clínicas e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (inalador dosimetrado)	57
Tabela 13 - Correlação entre parâmetros inflamatórios e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (inalador dosimetrado)	58

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Avaliação de controle clínico da asma (parâmetros e pontuação) – GINA 2017	38
Figura 1 - Fluxograma de recrutamento	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA ASMA.....	14
1.2	ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO.....	14
1.3	ASMA NO IDOSO.....	15
1.3.1	Epidemiologia	15
1.3.2	Etiologia e Fisiopatologia	16
1.3.3	Envelhecimento do sistema imunológico	23
1.3.4	Envelhecimento dos pulmões e caixa torácica: alterações estruturais e funcionais	24
1.3.5	Fenótipos: ALD x AInT	26
1.3.6	Diagnóstico e exames complementares	27
1.3.7	Tratamento	29
2	OBJETIVOS	33
2.1	OBJETIVO GERAL.....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	34
3.2	SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS.....	34
3.2.1	Critérios de elegibilidade	34
3.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	35
3.4	PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO.....	36
3.4.1	Rastreo de déficit cognitivo	37
3.4.2	Avaliação de função executiva	37
3.4.3	Avaliação do controle clínico da asma	38
3.4.4	Avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios	39
3.4.5	Avaliação de adesão ao tratamento farmacológico da asma	40
3.4.6	Espirometria	40
3.4.7	Medida de pico de fluxo inspiratório	41
3.4.8	Escarro induzido	42
3.4.9	Coleta de sangue para determinação de hemograma e PCR	44
3.4.10	Prick test	44

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
4 RESULTADOS	47
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	47
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	50
4.3 PARÂMETROS ESPIROMÉTRICOS E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO.....	51
4.4 PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E ATOPIA.....	53
4.5 CORRELAÇÕES.....	55
4.5.1 Correlações envolvendo pontuação no MEEM	55
4.5.2 Correlações envolvendo técnica de uso de dispositivos inalatórios	56
5 DISCUSSÃO.....	59
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	59
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	62
5.3 PARÂMETROS ESPIROMÉTRICOS E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO.....	67
5.4 PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E ATOPIA.....	70
6 CONCLUSÕES.....	75
REFERÊNCIAS.....	76
ANEXOS	97
APÊNDICES	103
APROVAÇÃO DO CEP	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA ASMA

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas que leva à hiperresponsividade brônquica (HRB) e consequente limitação variável ao fluxo aéreo que pode ser reversível espontaneamente ou com uso de broncodilatador. É definida clinicamente pela presença de sintomas respiratórios intermitentes, particularmente à noite ou no início da manhã, como sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, que variam em intensidade e tempo de duração (SBPT, 2012; GINA, 2017).

A asma acomete de 1 a 18% da população mundial (GINA, 2017), e segundo a Organização mundial da saúde (OMS), aproximadamente 235 milhões de pessoas apresentam diagnóstico dessa doença no mundo (WHO, 2019). De acordo com o Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o Brasil apresenta cerca de 6,4 milhões de indivíduos acima de 18 anos com diagnóstico de asma (DATASUS, 2012), tendo sido registradas aproximadamente 129 mil hospitalizações por asma em 2013, com taxa de mortalidade, entre os hospitalizados, de aproximadamente 0,5% entre 2008 e 2013 (CARDOSO et al., 2017).

1.2 ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO

Segundo a OMS, a população com mais de 60 anos vem crescendo mais rapidamente do que qualquer outro grupo etário no mundo (WHO, 2002). A população de pessoas com mais de 65 anos praticamente triplicará em 2050, quando somará aproximadamente 1,5 bilhão em todo o planeta (WHO, 2015).

No Brasil, de 2004 a 2015, a porcentagem de pessoas com 60 anos ou mais cresceu de 9,7% para 14,3% da população total (PNAD, 2015), e segundo as projeções calculadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de brasileiros nessa faixa etária apresentará crescimento de 239% entre 2010 e 2050 (IBGE, 2016).

Alguns fatores têm contribuído para aumentos substanciais na expectativa de vida no mundo: vacinação, antibióticos, prevenção de doenças cardiovasculares e procedimentos cirúrgicos (CHRISTENSEN; VAUPEL, 1996). Dados da Organização das Nações Unidas (ONU) revelam que em 2015 a expectativa de vida na América Latina era de 75 anos, e estima-se um aumento de 13 a 14 anos nessa expectativa até 2095 – 2100 (ONU, 2015), reforçando-se a necessidade de se ampliar o conhecimento com relação às características das doenças em pessoas idosas.

1.3 ASMA NO IDOSO

1.3.1 Epidemiologia

A OMS define como idoso o indivíduo com idade superior a 60 anos (WHO, 2002). Nessa faixa etária, a asma é mais comum em indivíduos do sexo feminino (MOORMAN et al., 2007).

Em 2010, houve aumento na prevalência de asma entre norte-americanos com 65 anos ou mais (de 6% em 2001 para 8,1% em 2010) (MOORMAN et al., 2012), e atualmente a prevalência de asma em idosos nos Estados Unidos se encontra-se entre 4 e 13% (PASHA; SUNDQUIST; TOWNLEY, 2017).

É importante ressaltar que esses dados podem estar subestimados devido à dificuldade em se definir o diagnóstico de asma em idosos, seja pela baixa percepção dos sintomas, seja pela presença de comorbidades como insuficiência cardíaca (IC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que, pela sintomatologia semelhante, dificultam e/ou atrasam o correto diagnóstico de asma em indivíduos com mais de 60 anos (ENRIGHT et al., 1999).

O impacto econômico gerado pela asma na população idosa é maior quando comparado com o impacto gerado pela doença na população mais jovem, sobretudo no que se refere a custos com saúde, internação hospitalar, e mortalidade (MOORMAN et al., 2007). Dados norte-americanos revelam que asmáticos idosos são hospitalizados duas vezes mais e apresentam risco de morte por asma cinco vezes maior quando comparados com os mais jovens. Isso corresponde à metade dos óbitos por asma em todas as idades a cada ano nos Estados Unidos (TALREJA;

BAPTIST, 2011). Algumas hipóteses para esse pior desfecho entre asmáticos idosos podem ser levantadas: subdiagnóstico da asma e consequente falta de tratamento adequado, presença de outras comorbidades que somadas à asma pioram seu prognóstico, baixa percepção dos sintomas e atraso na procura por avaliação médica mesmo diante do mau controle ou da exacerbação da doença, e presença de declínio cognitivo que pode comprometer adesão ao tratamento e uso adequado das medicações (DUNN; BUSSE; WECHSLER, 2017).

Apesar desses dados, encontramos poucos estudos na literatura envolvendo asmáticos com mais de 65 anos, que permanecem sendo rotineiramente excluídos de importantes ensaios clínicos (BAUER et al., 1997; YANEZ et al., 2014).

1.3.2 Etiologia e Fisiopatologia

A asma permanece com sua etiologia não compreendida totalmente até o momento, porém já é estabelecida a interação entre fatores individuais e ambientais que propiciam o surgimento dessa doença (GINA, 2017).

Como fatores individuais, é importante destacar a predisposição genética, o sexo feminino e a obesidade. Estudos já revelaram que alterações em alguns genes no *locus* 17q21 codificam proteínas específicas no retículo endoplasmático promovendo efeito pró-inflamatório e levando assim a manifestações clínicas de asma desde a infância (OBER; YAO, 2011; WAN et al., 2012; MIMS, 2015). Em adultos, o sexo feminino é considerado fator de risco para o desenvolvimento de asma e as hipóteses propostas até o momento para explicar esse fato são: pulmões com estrutura reduzida em mulheres adultas e condições hormonais (níveis séricos elevados de testosterona nos homens parecem protegê-los contra asma devido a seu efeito anti-inflamatório sistêmico e via aérea-específico (SATISH; MARTIN; PRAKASH, 2015; HAN; FORNO; CELEDÓN, 2019). A obesidade, por estar relacionada com alterações de função pulmonar, alterações hormonais e atividade pró-inflamatória sistêmica, também é considerada fator de risco para desenvolvimento de asma. Além disso, a obesidade também está associada à presença de comorbidades como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) que desempenham

papel importante na intensidade e no controle dos sintomas de asma, bem como no seu risco de exacerbação (BOULET; BOULAY, 2011; BOULET, 2013; MARKO; PAWLICZAK, 2018).

Como fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento da asma, podemos citar os alérgenos ambientais (poeira domiciliar, ácaros, mofo, baratas e pólen de plantas), infecções (sobretudo virais), tabagismo ativo ou passivo, poluição ambiental de uma forma geral, além dos agentes sensibilizadores ocupacionais como solventes, tintas, animais de laboratório e produtos químicos usados em limpeza (SILVA; DIAS, 2013).

O desenvolvimento de sintomas de asma antes dos 40 anos de idade (grupo conhecido como Asma de Longa Duração - ALD - e que será descrito com mais detalhes adiante) parece estar igualmente associado a interações genéticas e ambientais, sobretudo infecções por rinovírus e vírus sincicial respiratório (VSR) (HANANIA et al., 2011).

Nas pessoas cujos sintomas de asma iniciam-se aos 40 anos de idade ou após (grupo conhecido como Asma de Início Tardio - AiNT - e que também será descrito com mais detalhes adiante), o desenvolvimento da asma provavelmente está relacionado a interações epigenéticas, estresse oxidativo e infecções por VSR. Dunn, Busse e Wechsler (2017) observaram que outros fatores podem estar relacionados ao surgimento de AiNT: tabagismo, sintomas relacionados a rinite e sinusite crônicas, ganho de peso e obesidade (sobretudo em mulheres), além de infecções respiratórias por *Chlamydia pneumoniae* e outros agentes bacterianos atípicos. Aproximadamente 50% dos indivíduos que desenvolvem asma após os 60 anos de idade apresentam infecção de trato respiratório imediatamente antes do início da doença (BAUER et al., 1997).

A inflamação crônica das vias aéreas de pacientes asmáticos envolve vários componentes, tais como: mediadores inflamatórios, células epiteliais, células da musculatura lisa, fibroblastos, miofibroblastos dentre outros que serão destacados a seguir (KRAFT et al., 1996; BARNES, 2011):

- a) células dendríticas: são consideradas as principais células apresentadoras de antígenos (APCs - *antigen presenting cells*), que têm por função apresentar os antígenos às células reguladoras do sistema imunológico por meio do complexo de histocompatibilidade principal (MHC - *major histocompatibility complex*). As células dendríticas derivam do precursor CD34+ da medula óssea e estão presentes em grande quantidade no epitélio e na submucosa das vias aéreas superiores e inferiores, onde se encontram em estado latente (LAMBRECHT, 2001);
- b) mastócitos: são células que se originam na medula óssea e têm seu crescimento, migração e função efetora regulados pelo CD117. Essas células migram para vários tecidos, incluindo os pulmões, onde adquirem fenótipos específicos de acordo com o microambiente onde se instalam (THEOHARIDES; VALENT; AKIN,2015). Na mucosa das vias aéreas existem cerca de 20.000 mastócitos por mm³, que podem sobreviver por semanas a meses (KAWAKAMI; GALLI, 2002). Na superfície de cada mastócito existem de 10.000 a 100.000 receptores para Imunoglobulina E (IgE), que se fixa nesses receptores por meio de tetrâmeros de alta afinidade (WASSERMAN, 1994). O acoplamento entre um antígeno e a IgE localizada na superfície da membrana celular dos mastócitos promove ativação mastocitária com consequente exocitose de mediadores inflamatórios como: histamina, serotonina, triptase, quimase, carboxipeptidase A3, proteoglicanos (heparina, sulfato de condroitina), leucotrienos, dentre outros que são responsáveis pelos sinais e sintomas das reações alérgicas. No sistema respiratório, esses mediadores inflamatórios promovem 3 reações principais: contração da musculatura lisa brônquica, aumento da permeabilidade vascular brônquica e aumento da secreção de mucina. Essas 3 reações provocam, na fase inicial da resposta inflamatória (reação de hipersensibilidade imediata), obstrução aguda das vias aéreas e seu quadro clínico característico: dispneia, tosse, sibilos e opressão torácica (GALLI; TSAI, 2012). Atualmente, acredita-se que os mastócitos podem ter participação no processo de apresentação de antígenos às células T por meio da secreção de IL-4 e IL-13,

influenciando assim a produção de IgE pelos linfócitos B (GAUCHAT et al., 1993);

- c) linfócitos T CD4+: são divididos em dois grandes grupos: linfócitos T *helper* 1 (Th1, T auxiliares tipo 1) que são responsáveis pela produção de IL-2 e interferon gama (atuam no processo de defesa celular), e linfócitos T *helper* 2 (Th2, T auxiliares tipo 2) que produzem IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (interleucinas responsáveis pela resposta ao estímulo alérgico) (BUSSE; LEMANSKE, 2001; LLOYD; HESSEL, 2010). Existem evidências de que o acúmulo excessivo de linfócitos Th2 em vias aéreas de asmáticos decorre da secreção da *CC chemokine ligand 17* (CCL17), uma quimiocina que é derivada das células epiteliais (ROBINSON et al., 1992; OKOYE; WILSON, 2011);

- d) IgE: Imunoglobulina constituída por 4 cadeias de aminoácidos, sendo duas leves e duas pesadas. Corresponde a 0,002% das imunoglobulinas totais circulantes no organismo humano. A letra “E” deriva do eritema gerado pela reação cutânea alérgica mediada por essa imunoglobulina. O valor da concentração sérica normal no indivíduo adulto varia de 50-300 ng/ml. Sua meia-vida livre é de aproximadamente 2 a 3 dias, e quando se liga a receptores de mastócitos e basófilos, células pelas quais apresenta tropismo, pode se manter estável por algumas semanas (SUTTON; GOULD, 1993);

- e) basófilos: são granulócitos derivados da medula óssea e correspondem a menos de 1% dos leucócitos do sangue periférico. De forma semelhante aos mastócitos, também apresentam afinidade pela IgE, e têm participação nas doenças alérgicas como asma e rinite, embora sua função ainda não esteja completamente elucidada. Ao serem ativados, de forma semelhante ao que ocorre com os mastócitos, secretam mediadores inflamatórios como histamina e leucotrienos (FORESI et al., 1997; ABRAHAN; AROCK, 1998; KINET, 1999);

- f) macrófagos: Os pulmões são órgãos ricos em macrófagos. Essas células podem adotar diferentes fenótipos dependendo dos sinais encontrados no microambiente em que estão. Asmáticos, por exemplo, por apresentarem predomínio de reações imunes tipo 2 (detalhadas a seguir), induzem os macrófagos a se diferenciarem predominantemente no tipo M2 - presentes em grande quantidade nas vias aéreas desses indivíduos (BYERS; HOLTZMAN, 2011). Quando estimulados, os macrófagos M2 liberam mediadores inflamatórios como citocinas, enzimas (lisozima, colagenase e elastase), eicosanoides (leucotrienos B4 e C4) e fatores de crescimento, que amplificam a resposta inflamatória em curso (YANG et al., 2012). Os macrófagos M2 podem manifestar também uma resposta anti-inflamatória por meio da secreção de citocinas Th1 (IL-10 e IL-12) visando proteger os tecidos contra o dano inflamatório excessivo gerado. Estudos prévios revelaram que a baixa produção de IL-10 pelos macrófagos M2 de asmáticos permite uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo assim para a persistência da inflamação em suas vias aéreas (DEL PRETE et al., 1993; LANE; SOUSA; LEE, 1994);
- g) eosinófilos: são granulócitos com importante função na inflamação inicial e tardia da asma, modulando a resposta inflamatória alérgica. São formados na medula óssea a partir de estímulo por IL-5 (essencial no processo de eosinofiloiose), circulam na corrente sanguínea por 3 a 8 horas, e então migram para tecidos onde permanecem por alguns dias. Nas vias aéreas, ao serem ativados, liberam grânulos por exocitose contendo proteínas citotóxicas importantes no mecanismo de dano tecidual e consequente remodelamento brônquico (KROEGEL et al., 1994; LACY; MOQBEL, 2001). A eosinofilia de vias aéreas associa-se a pior função pulmonar (FAHY, 2009);
- h) neutrófilos: são células produzidas na medula óssea a partir de precursores mielóides e possuem meia-vida curta (de 6 a 8 horas). São identificados em maior quantidade em vias aéreas de asmáticos com

asma grave, com histórico de tabagismo ativo, na exacerbação aguda, na crise aguda fatal e quase fatal, ou ainda em associação com obesidade e SAHOS (NAIR; AZIZ-UR-REHMAN; RADFORD, 2015; RAY; KOLLS, 2017). A concentração de neutrófilos nas vias aéreas de asmáticos é inversamente proporcional ao fluxo aéreo encontrado em exames de espirometria desses pacientes (LOUIS et al., 2000; WOODRUFF et al., 2001). O diagnóstico de asma neutrofílica, mais comumente descrito em pacientes com mais de 25 anos de idade, mulheres, e não atópicos, é feito quando se confirmam altas quantidades de neutrófilos no escarro ou infiltração neutrofílica evidenciada em biópsias brônquicas (GREEN et al., 2002; SIMPSON et al., 2006). Sua real função na fisiopatologia da asma permanece pouco conhecida até o momento (MIMS, 2015).

O organismo humano apresenta basicamente dois tipos de respostas imunes (tipo 1 e tipo 2), dependendo de como são induzidas e quais células e moléculas efetoras empregam (LICONA-LIMÓN et al., 2013). A resposta imune tipo 1 é basicamente organizada contra bactérias intracelulares, vírus, protozoários e auto-antígenos; é mediada por células CD4+ Th1, células T CD8+ e anticorpos da classe IgG. A resposta imune tipo 2 é formada contra helmintos, parasitas e antígenos inócuos do ambiente, resultando em alergias. É mediada por células CD4+ Th2 e anticorpos da classe IgE (LOCKSLEY, 2010).

O mecanismo fisiopatológico principal da asma envolve a resposta imune tipo 2 nas vias aéreas inferiores (LICONA-LIMÓN et al., 2013). Células CD4+ Th2, mastócitos e basófilos são responsáveis pela secreção de citocinas tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) que nas vias aéreas promovem reação de hipersensibilidade mediada por IgE, ativação de células epiteliais, influxo de células inflamatórias e remodelamento de epitélio e matriz subepitelial (FAHY; LOCKSLEY, 2011; HANSEL; JOHNSTON; OPENSHAW, 2013).

Estímulos ambientais como poluentes, aeroalérgenos ou agentes infecciosos (sobretudo virais) podem ativar as células epiteliais das vias aéreas promovendo liberação de vários mediadores inflamatórios como IL-25, IL-33 e linfopoetina estromal tímica (TSLP - *thymic stromal lymphopoietin*), que ativam e mobilizam as

células dendríticas, promovendo o início da reação imune tipo 2 na asma (LOCKSLEY, 2010; LAMBRECHT; HAMMAD, 2012). As células dendríticas, após sua ativação, migram para linfonodos regionais e ativam células T CD4+ *naïve* que passam a se diferenciar em células T *helper follicular* (Thf). As células Thf chegam à circulação e completam sua maturação até o estágio de células Th2 por meio da liberação de IL-4. As células Thf controlam a síntese de IgE pelos linfócitos B, enquanto as células Th2 secretam IL-5 e IL-13 (responsáveis pela inflamação eosinofílica e alterações de remodelamento no epitélio e na submucosa das vias aéreas) (LAMBRECHT, 2001; LOCKSLEY 2010). As células Th2 também secretam IL-3, IL-9 e IL-13, responsáveis pela diferenciação e maturação de mastócitos. Além disso, secretam IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF – *granulocyte macrophage – colony stimulating factor*) responsáveis pela maturação e maior tempo de meia vida dos eosinófilos (HOLGATE, 2012).

Após a exposição do organismo a antígenos ambientais, inicia-se uma resposta inflamatória sustentada principalmente pela liberação de IgE, que se liga aos receptores da superfície de mastócitos e basófilos. A partir desse ponto, é deflagrado o processo de ativação celular, e conseqüentemente toda a cascata inflamatória característica da asma (HOLGATE, 2012).

Até aqui descrevemos a reação imune tipo 2 (que ocorre com maior frequência e relevância na asma). Porém, existem evidências atuais que corroboram a hipótese de que haja um subtipo específico de asma que apresenta reação inflamatória mediada por componentes relacionados à IL-17 e que é caracterizada por neutrofilia (WANG; WILLS-KARP, 2011). Várias células do sistema imune têm capacidade de secretar IL-17: linfócitos Th17 CD4+, linfócitos T CD8+, células T *naturalkiller*, células indutoras de tecido linfoide e células gama-delta (MIOSSEC; KOLLS, 2012). Os possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados às ações da IL-17 no sistema respiratório, ainda pouco elucidados, estão relacionados à HRB e neutrofilia das vias aéreas (KUDO et al., 2012).

Tradicionalmente, aceita-se que a resposta inflamatória em ALD é predominantemente eosinofílica por via Th2 (HANANIA et al., 2011), e em AInT pode ser neutrofílica ou eosinofílica e está intimamente relacionada a exposições ambientais (MIRANDA et al., 2004).

2.1.1 Envelhecimento do sistema imunológico

O processo natural de envelhecimento é marcado por duas importantes alterações na resposta imunológica: a imunossenescência e a *inflammaging*. Essas alterações podem ser secundárias a mutações genéticas, exposições ambientais e acúmulo de espécies reativas de oxigênio no organismo com o passar dos anos. (BAPTIST; BUSSE, 2018).

Imunossenescência é definida como um conjunto de alterações na resposta imune decorrente do envelhecimento (SKLOOT et al., 2016) caracterizada por uma resposta menos intensa frente a agressões patogênicas e lesões teciduais (BAPTIST; BUSSE, 2018). Há redução na expressão de receptores *toll like* na superfície de macrófagos (diminuindo sua capacidade fagocítica), comprometimento da ativação de neutrófilos em consequência da redução da mobilidade de cálcio intracelular, disfunção de células B e T, alteração na secreção de citocinas e fatores de crescimento, e interrupção de mecanismos de sinalização intracelular (FRANCESCHI et al., 2000).

Apesar de sua reduzida capacidade de proliferação, as células inflamatórias senescentes permanecem ativadas, porém com menor funcionalidade. Isso caracteriza o surgimento de uma inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade denominada *inflammaging*, marcada principalmente pelo aumento da secreção de IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α -*tumor necrosis factor alpha*) cujos efeitos específicos na via aérea de pacientes asmáticos idosos ainda não foram bem estabelecidos (FRANCESCHI et al., 2000; GONZÁLEZ-DÍAZ et al., 2019).

Apesar de os eosinófilos apresentarem menor atividade em pacientes idosos, a sua real contribuição no desenvolvimento de HRB permanece duvidosa. Um estudo norte-americano envolvendo 894 participantes (idade média: 60 anos) demonstrou que o surgimento de HRB tardia está associado à elevação na contagem de eosinófilos no sangue periférico (ANNEMA et al., 1995). Porém, outro estudo norte-americano envolvendo 15 participantes com idade entre 20 e 40 anos, e 15 participantes com idade entre 55 e 80 anos, ao analisar eosinófilos de sangue periférico *in vitro*, revelou que eosinófilos de asmáticos com mais de 55 anos de idade, quando comparados a eosinófilos de pacientes mais jovens, exibem menor

desgranulação ao serem estimulados por IL-5 e menor produção de superóxidos (MATHUR et al., 2008). Portanto, apesar das alterações nos eosinófilos decorrentes do processo de envelhecimento, sua implicação clínica e sua relação com o fenótipo de asma nos idosos permanecem pouco esclarecidas até o momento.

Indivíduos idosos têm altas proporções de neutrófilos em escarro induzido, mesmo na ausência de asma (PIGNATTI et al., 2011). Em asmáticos idosos há maior quantidade de neutrófilos no escarro quando comparados com asmáticos mais jovens (BROOKS et al., 2013). A neutrofilia no escarro é acompanhada de aumento dos níveis de metalopeptidase-9, elastase neutrofílica, IL-8 e marcadores inflamatórios sistêmicos como proteína C reativa (PCR) e IL-6 (NYENHUIS et al., 2010; WOOD et al., 2012). Tais alterações são muito semelhantes às observadas em asmáticos jovens com fenótipos graves e pouco responsivos ao tratamento com corticosteroides (MOORE et al., 2014; FULOP et al., 2018). Como a asma predominantemente neutrofílica apresenta, em geral, menor resposta à corticoterapia, torna-se relevante determinar o tipo de inflamação subjacente das vias aéreas de asmáticos idosos a fim de se propor tratamento mais adequado (NAIR; AZIZ-UR-REHMAN; RADFORD, 2015).

Idosos asmáticos apresentam redução na quantidade de células T reguladoras (T regs) periféricas quando comparados com idosos não asmáticos, porém a função específica das células T regs periféricas no contexto clínico da asma em idosos ainda não foi amplamente estudada (VALE-PEREIRA et al., 2011).

Além disso, a imunossenescência e a *inflammaging*, ao promoverem uma disfunção da resposta imune, contribuem para redução da resposta à vacinação e aumento no número de infecções do trato respiratório, promovendo aumento no número de exacerbações apresentadas por idosos asmáticos (BAPTIST; BUSSE, 2018).

2.1.2 Envelhecimento dos pulmões e caixa torácica: alterações estruturais e funcionais

Os pulmões, como qualquer outro órgão, envelhecem e apresentam perda funcional progressiva com o avançar da idade do indivíduo. O processo de envelhecimento pulmonar leva a uma alteração na rede de fibras de colágeno que envolve os ductos alveolares, dilatando os espaços aéreos e caracterizando assim os pulmões senis (VERBEKEN et al., 1992; MILLER, 2010). Essa dilatação dos espaços aéreos reduz sua tensão superficial e promove queda na capacidade de recolhimento elástico dos pulmões. É importante ressaltar que esse processo, diferentemente do que ocorre nos pulmões de indivíduos com enfisema, não conta com inflamação ou destruição da parede alveolar (VAZ FRAGOSO; GILL, 2012).

O remodelamento brônquico é definido como um processo decorrente de hipertrofia e hiperplasia da camada muscular brônquica, fibrose subepitelial e hiperplasia de células caliciformes (MCPARTLAND; MACKLEM; PARE, 2003). Acredita-se que o envelhecimento dos pulmões isoladamente não leve ao remodelamento brônquico, porém a asma sem tratamento adequado, com o passar do tempo, pode levar a um espessamento da musculatura lisa brônquica, alteração arquitetural da via aérea, e conseqüente remodelamento brônquico progressivo (SENHORINI et al., 2012).

Após os 60 anos de idade, indivíduos podem apresentar cifose, maior rigidez da caixa torácica, redução da espessura da musculatura parietal da caixa torácica, sarcopenia e déficit nutricional, que contribuem para o comprometimento da mecânica ventilatória adequada (LOWERY et al., 2013).

O declínio na capacidade de recolhimento elástico dos pulmões somado ao enfraquecimento da musculatura respiratória e à redução da complacência da caixa torácica (decorrentes do envelhecimento) levam a uma redução de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e de capacidade vital forçada (CVF). A CVF apresenta queda fisiológica de 25 a 30 mL a cada ano a partir dos 20 anos de idade, e essa redução torna-se mais acelerada após os 65 anos (SHARMA; GOODWIN, 2006; SORINO et al., 2012). Observa-se também redução da relação VEF_1/CVF , caracterizando distúrbio ventilatório obstrutivo em espirometria de idosos sem doenças pulmonares prévias. Portanto, o processo de envelhecimento pulmonar e sua limitação fisiológica ao fluxo aéreo podem gerar confusão no

diagnóstico de doenças pulmonares obstrutivas (HANANIA et al., 2011; DUNN; BUSSE; WECHSLER, 2017).

O envelhecimento do sistema respiratório pode levar a outras alterações funcionais: aumento aproximado de 50% no valor do volume residual (VR) devido ao fechamento precoce das vias aéreas e aumento da capacidade residual funcional (CRF) sem alteração da capacidade pulmonar total (CPT) (JANSSENS, 2005; HANANIA et al., 2011; DUNN; BUSSE; WECHSLER, 2017).

Todos esses fatores contribuem para a maior frequência de HRB após inalação de substância broncoconstritora em idosos, mesmo sem asma (SCICHILONE et al., 2005). Havendo asma, as alterações decorrentes do envelhecimento fisiológico dos pulmões somam-se àquelas da doença, contribuindo para maior limitação ao fluxo aéreo independentemente do grau de remodelamento brônquico (GELB et al., 2002).

Além disso, a depuração de partículas inaladas realizada pelo sistema respiratório vai se tornando menos eficiente com o envelhecimento, portanto os idosos são mais suscetíveis a inflamações de vias aéreas devido à exposição a poluentes presentes no ar e também maior risco de exacerbações da asma, quando presente (KURT; ZHANG; PINKERTON, 2016; ZHANG et al., 2016).

Idosos asmáticos têm uma redução mais acelerada de VEF₁ do que não-asmáticos; portanto, conhecer a idade de início dos sintomas da asma no idoso é relevante (JAMES et al., 2005). Ainda não se sabe, porém, qual o real impacto do tempo de doença na função pulmonar do asmático idoso, nem se diferentes períodos de duração de doença implicariam em diferentes graus de controle clínico da asma (SKLOOT et al., 2016).

2.1.3 Fenótipos: ALD x AInT

A classificação fenotípica de asmáticos idosos em ALD e AInT é bastante utilizada e difundida. De acordo com as definições existentes até o momento, idosos com asma podem ser classificados de acordo com a idade de aparecimento da doença (DUNN; BUSSE; WECHSLER, 2017). Considera-se AInT aquela que se

inicia aos 40 anos de idade ou após, e ALD aquela que tem início antes dos 40 anos de idade (HANANIA et al., 2011). As proporções de ALD e AInT em idosos asmáticos são, aproximadamente, 60% e 40%, respectivamente (BRAMAN; KAEMMERLEN; DAVIS, 1991).

Diversos aspectos da asma nos idosos ainda precisam ser esclarecidos; por exemplo: se há diferenças fisiopatológicas, clínicas e funcionais entre asmáticos idosos com relação à idade de aparecimento dos primeiros sintomas e tempo de duração da doença (SIROUX; GARCIA-AYMERICH, 2011; HERSCHER et al., 2017).

Poucos estudos avaliaram características de asmáticos idosos comparando ALD e AInT. Park et al. (2015) observaram que idosos com ALD apresentavam maior risco de exacerbação aguda quando comparados a idosos com AInT. Baptist, Ross e Clark (2013) ao estudarem aspectos relacionados a características demográficas, de controle clínico da doença e de qualidade de vida em 70 asmáticos idosos norte-americanos demonstraram que indivíduos com ALD apresentaram maior prevalência de atopia e menos indícios de atividade inflamatória em vias aéreas do que aqueles com AInT. Mais recentemente, Herscher *et al.* (2017) avaliaram uma coorte de 452 idosos norte-americanos e observaram que aqueles com AInT tinham melhor função pulmonar, mais resposta à prova broncodilatadora no momento da realização da espirometria e menos comorbidades relacionadas à atopia do que indivíduos com ALD. Estudos como esses fortalecem a hipótese de que, em idosos, ALD e AInT são fenótipos distintos e caracterizá-los melhor pode levar a um melhor conhecimento da doença e potencialmente a novas propostas de tratamento individualizado.

2.1.4 Diagnóstico e exames complementares

A hipótese diagnóstica de asma em idosos, de forma semelhante ao que ocorre com pacientes mais jovens, deve ser aventada diante dos seguintes sinais e sintomas: tosse, dispneia, sibilos, opressão torácica, sobretudo à noite, nas primeiras horas da manhã ou na vigência de atividade física; além de outras características clínicas como história familiar de doenças alérgicas, piora dos

sintomas no inverno, e melhora com broncodilatadores (GINA, 2017; PASHA; SUNDQUIST; TOWNLEY, 2017).

Diante da suspeita clínica, deve-se proceder à realização de espirometria, radiografia de tórax, e em alguns casos testes de sensibilização alérgica (GINA, 2017).

No entanto, a asma apresenta sintomas inespecíficos e comuns a outras doenças frequentes em pacientes idosos (IC e DPOC), o que muitas vezes dificulta e atrasa seu diagnóstico correto nessa faixa etária (PASHA; SUNDQUIST; TOWNLEY, 2017). Além disso, outros fatores contribuem para esse atraso no diagnóstico: baixa percepção dos sintomas, associação dos sintomas ao processo fisiológico do envelhecimento, presença de comorbidades como obesidade e doenças cardiovasculares que também cursam com sintomas semelhantes aos da asma, alta incidência de depressão e declínio cognitivo (levando a omissão de queixas clínicas), além de dificuldade técnica na realização de espirometria (GONZÁLEZ-DÍAZ et al., 2019).

Aproximadamente 20% dos idosos com asma apresentam espirometrias normais, outros 20% apresentam obstrução ao fluxo aéreo com VEF₁ abaixo de 50% do previsto (REED, 1999). A reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo após prova broncodilatadora muitas vezes está ausente nos idosos asmáticos devido à presença de alterações estruturais irreversíveis em vias aéreas inerentes ao envelhecimento (GONZÁLEZ-DÍAZ et al., 2019).

Alguns estudos relataram alta prevalência de sensibilização alérgica entre idosos asmáticos, reforçando que mecanismos mediados pela IgE podem estar envolvidos na fisiopatologia (BRAMAN, 2017). Aproximadamente 75 a 90% dos asmáticos idosos apresentam *prick test* positivo para pelo menos um alérgeno, sendo encontradas taxas mais altas de sensibilização a mofo, ácaros e pêlos de cães (BUSSE et al., 2013).

Outros exames são indicados em situações específicas e menos utilizados na prática clínica diária: teste broncoprovocativo (frequentemente contraindicado/não indicado nos idosos por baixo VEF₁ basal, comorbidades cardiovasculares específicas, falta de coordenação motora e declínio cognitivo) (VAZFRAGOSO et al.,

2015; LUOTO et al.,2016); tomografia computadorizada de tórax que demonstra com frequência espessamento de parede brônquica e aprisionamento aéreo em pulmões de idosos asmáticos (INOUE et al., 2014); medida da fração de óxido nítrico exalado (FENO), cuja aplicabilidade prática no diagnóstico de asma em idosos continua indefinida (o envelhecimento por si pode levar ao aumento fisiológico de FENO) (GONZÁLEZ-DÍAZ et al.,2019).

2.1.5 Tratamento

O tratamento da asma em idosos é semelhante ao tratamento em pacientes mais jovens e engloba medidas farmacológicas e não farmacológicas, visando, sobretudo o controle dos sintomas clínicos e a minimização dos riscos de exacerbações, além de redução de mortalidade, melhora da qualidade de vida e preservação de função pulmonar. (WÜTHRICH et al., 2013; HIRANO; MATSUNAGA, 2018). Porém, ainda não foi amplamente estudado como em adultos jovens e crianças (POLIVKA et al., 2018). Muitos dos grandes estudos clínicos sobre tratamento da asma excluíram e continuam excluindo idosos, o que leva a falta de informações acerca do tratamento da doença nessa parcela específica da população. Em um estudo que simulava a inclusão de asmáticos atendidos nos consultórios em estudos duplo-cego randomizados, observou-se que boa parte deles não seria incluída. Entre os maiores de 65 anos, a taxa de não-inclusão nesses estudos atinge aproximadamente 50% (BATTAGLIA et al., 2016). Questiona-se, portanto, se os achados encontrados nesses estudos podem ser generalizados para a população idosa.

As principais orientações com relação a medidas não farmacológicas são evitar a exposição ambiental e ocupacional a agentes sensibilizadores e irritantes e evitar o tabagismo (WÜTHRICH et al.,2013). Perda de peso (para os obesos) e prática de atividades físicas regulares propiciam melhora da qualidade de vida entre asmáticos (GIBSON; MCDONALD; MARKS, 2010). A obesidade é frequente entre os idosos, e contribui para o mau controle clínico da asma e maior risco de exacerbações (SCHATZ et al., 2015). Além disso, o manejo adequado de outras comorbidades como rinite alérgica (RA) e DRGE tem fundamental importância para

se atingir controle clínico da asma (LEDFORD; LOCKEY, 2013). A associação entre asma e rinosinusite crônica é comum em indivíduos com mais de 65 anos, sobretudo quando a sensibilização por IgE contra enterotoxinas estafilocócicas está presente, sendo seu manejo adequado relevante no controle clínico da asma (SONG et al., 2016). Distúrbios do sono, muito prevalentes na população idosa, devem ser avaliados e tratados, pois estão relacionados a piora da qualidade de vida (TEODORESCU et al., 2013). A vacinação anti-influenza está recomendada para todos os pacientes asmáticos, sobretudo idosos, apesar de que nesse grupo etário específico já foi demonstrada menor resposta imunológica às vacinas, reduzindo sua eficácia (PANDA et al., 2010). O efeito em longo prazo da reabilitação pulmonar em asmáticos idosos permanece desconhecido (LINGNER et al., 2015).

Por se tratar de uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, o uso de corticosteroides tem um papel fundamental no tratamento farmacológico da asma (GINA, 2021). Na tentativa de garantir maior eficácia e segurança terapêutica, opta-se prioritariamente pela administração dos corticosteroides por via inalatória. Porém, pacientes idosos apresentam vários fatores que dificultam e comprometem seu tratamento: maior dificuldade técnica em utilizar os dispositivos inalatórios, maior dificuldade no entendimento de esquemas terapêuticos que envolvem mais de um dispositivo inalatório, baixa adesão ao tratamento farmacológico, além de problemas relacionados à memória e às condições socioeconômicas que muitas vezes impedem o acesso às medicações (ULRIK, 2017). Idosos em uso de altas doses de corticosteroide inalatório (CI) devem ser monitorizados quanto à densidade mineral óssea, aumento do risco de fraturas e de surgimento de catarata (BATTAGLIA et al., 2014).

O tratamento farmacológico da asma entre indivíduos com mais de 65 anos deve ser cauteloso, pois idosos apresentam maior sensibilidade aos efeitos colaterais das medicações utilizadas. Além disso, a presença de outras comorbidades aumenta a probabilidade de ocorrência de polifarmácia, que pode resultar em maior risco de interação farmacológica e consequente comprometimento de segurança e efetividade dos medicamentos usados (STUPKA; DESHAZO, 2009).

A terapia farmacológica atualmente indicada para asmáticos idosos se baseia na extrapolação de diretrizes terapêuticas desenvolvidas para o tratamento de

asmáticos jovens (com predomínio de resposta imune Th2 e inflamação eosinofílica) (NAIR; AZIZ-UR-REHMAN; RADFORD, 2015). É constituída por broncodilatadores (que promovem relaxamento da musculatura lisa brônquica) e antiinflamatórios (que promovem redução do processo inflamatório) e está organizada em 5 etapas (YÁÑEZ et al., 2014; GINA, 2021). Abaixo são descritas as medicações de primeira linha de cada uma dessas etapas de tratamento (recomendações do documento *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA) de 2021):

- a) etapas 1 e 2: formoterol - um beta-2 agonista de ação longa (LABA - *long-acting beta 2 agonist*) associado a CI em baixa dose se necessário. O LABA tem efeito broncodilatador com ação prolongada (12 a 24 horas);
- b) etapa 3: uso diário de CI dose baixa associado ao formoterol, além de doses extras para alívio se necessário
- c) etapa 4: uso diário de CI em dose moderada e formoterol além de associação para alívio se necessário;
- d) etapa 5: considerar uso diário de CI em dose alta e formoterol além de associação para alívio se necessário. Encaminhar paciente a um centro de referência para avaliação fenotípica e considerar adição de brometo de tiotrópio, omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe. O brometo de tiotrópio pertence à classe dos antimuscarínicos de ação longa (LAMA - *long-acting muscarinic antagonist*) e possui efeito semelhante ao LABA, porém ainda pouco estudado entre idosos asmáticos (CRETICOS et al., 2002). Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE que neutraliza as respostas inflamatórias mediadas por essa imunoglobulina, impedindo a desgranulação de mastócitos. Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL-5 que, ao inibir a sinalização dessa interleucina, reduz a produção e tempo de sobrevivência de eosinófilos (GINA, 2021). Benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que atua bloqueando a subunidade alfa do receptor de IL-5 levando a depleção de eosinófilos (BUSSE et al., 2019). Dupilumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o receptor da IL-4, inibindo a sinalização da IL-4 e da IL-13 (VATRELLA et al., 2014).

Asmáticos idosos com resposta inflamatória predominantemente neutrofílica apresentam maior resistência a CI e são menos responsivos a beta-2 agonistas de

ação curta, o que pode comprometer a eficácia terapêutica (BANERJI et al., 2006). Além disso, os idosos (principalmente com doenças cardiovasculares instáveis são mais sensíveis aos efeitos adversos de beta-2 agonistas, podendo apresentar tremores, taquicardia e arritmias (GUPTA; O'MAHONY, 2008).

Apesar de pouca informação disponível na literatura acerca do efeito dos antagonistas de leucotrienos em asmáticos idosos, eles são considerados seguros e são usados como terapia de segunda linha (KORENBLAT et al., 2001). A teofilina, uma xantina com efeito broncodilatador, vem caindo em desuso entre asmáticos idosos devido a seu potencial de interação medicamentosa e alto risco de reações adversas, como arritmia (YÁÑEZ et al., 2014). Alguns estudos demonstraram que idosos com asma apresentam melhora clínica após tratamento com terapia anti-IgE (MAYKURT; KIANIFARD; GEBA, 2008).

A frequência de exacerbações e o mau controle clínico da asma entre os idosos são multifatoriais e uma adequada abordagem preventiva deve incluir também manejo de depressão (quando presente), checagem de adesão ao tratamento e avaliação constante da técnica de uso de dispositivos inalatórios (BARUA; O'MAHONY, 2005) (YÁÑEZ et al., 2014). King e Hanania (2010), por meio de revisão sistemática, observaram que a grande maioria dos idosos asmáticos não sabe usar os dispositivos inalatórios mesmo após receber instruções de uso correto. Gemicioglu et al. (2019) observaram que a presença de algumas doenças como gastrite, úlcera gástrica, DRGE, doença arterial coronariana, depressão, artrite e redução da acuidade visual estão associadas a menor adesão ao tratamento da asma entre idosos, reforçando-se a importância de se diagnosticar e tratar adequadamente as comorbidades presentes nessa população.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar se há diferenças em características gerais e clínicas, funcionais pulmonares, inflamatórias e em prevalência de atopia entre dois grupos de idosos: um com ALD e outro com AInT.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Obter informações gerais, demográficas, sobre comorbidades e uso de medicações em uma amostra de idosos asmáticos.
- b) Avaliar screening de déficit cognitivo, técnica de uso de dispositivos inalatórios, adesão ao tratamento da asma na amostra.
- c) Avaliar função pulmonar por espirometria e medidas de pico de fluxo inspiratório na amostra.
- d) Avaliar parâmetros inflamatórios através de escarro induzido e dosagem de PCR no sangue.
- e) Determinar contagem de eosinófilos no sangue.
- f) Determinar prevalência de atopia através de *prick test*.
- g) Dividir a amostra em ALD e AInT e comparar os grupos quanto aos parâmetros obtidos pelos métodos acima.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal observacional cuja coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2018 e julho de 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP).

3.2 SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS

Foram selecionados indivíduos em seguimento nos ambulatórios de Pneumologia Geral, de Asma e de Alergia do HCFMRP – USP, e em seguimento no Ambulatório Médico de Especialidades “Comendador Takayuki Maeda” (Ituverava – SP). O pesquisador estudou as listas de pacientes de ambos serviços e entrou em contato telefônico inicial com aqueles que potencialmente preenchessem critérios de elegibilidade.

3.2.1 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os indivíduos:

- a) com diagnóstico de asma baseado em critérios clínicos e funcionais estabelecidos pelo documento GINA de 2017;
- b) com idade maior que 64 anos;
- c) não-tabagistas ou ex-tabagistas com carga tabágica máxima de 10 anos-maço e abstêmios há pelo menos 1 ano;
- d) sem diagnóstico de outras patologias respiratórias crônicas;
- e) sem infecção respiratória ou uso de corticosteroides sistêmicos em curso intermitente nas últimas 4 semanas;
- f) em tratamento para a asma por pelo menos 4 semanas antes da entrada no estudo, sem alteração no tratamento farmacológico ou nas doses de suas medicações durante esse período;
- g) com capacidade de compreender e executar os procedimentos envolvidos no estudo;

h) com capacidade de decidir ou não quanto à participação no estudo.

Os indivíduos elegíveis foram divididos em dois grupos: grupo ALD (início dos sintomas antes dos 40 anos de idade) e grupo AInT (início dos sintomas de asma aos 40 anos de idade ou após).

A participação no estudo foi voluntária e não foi disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional aos indivíduos.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Os indivíduos elegíveis foram informados sobre os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados e os possíveis riscos relacionados. Todos que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP em 14/12/2017, de acordo com o parecer nº 2.438.498, conforme a resolução nº 466 de dezembro de 2012, publicada pelo Conselho Nacional de Saúde, e que regulamenta os aspectos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos. Uma cópia deste TCLE foi arquivada na Seção de Pneumologia do HCFMRP – USP, e outra fornecida ao indivíduo.

O pesquisador teve acesso ao prontuário eletrônico dos indivíduos, tratando a identidade dos mesmos com padrões profissionais de sigilo.

Os dados obtidos a partir das avaliações de cada voluntário foram anotados em folhas A4, arquivadas em pastas específicas, e posteriormente digitalizados em planilhas do programa Microsoft Excel em computador próprio do pesquisador, sob zelo e responsabilidade do mesmo, sendo observadas todas as prerrogativas de sigilo.

Lâminas confeccionadas a partir de material obtido pela indução de escarro para análise em microscopia óptica foram armazenadas no Laboratório de Função Pulmonar, Seção de Pneumologia (HCFMRP-USP); e ficarão arquivadas pelo tempo de 5 anos após o término da pesquisa.

3.4 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Inicialmente, os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica realizada pelo pesquisador envolvendo anamnese e exame físico completos. Foram, então, estratificados de acordo com a etapa de tratamento da asma em que se encontravam naquele momento, de acordo com a classificação do documento GINA de 2017. O prontuário eletrônico foi consultado para acesso a resultados espirométricos prévios (vide adiante).

Os indivíduos passaram por:

- a) avaliação cognitiva;
- b) avaliação de função executiva;
- c) avaliação de controle clínico da asma;
- d) avaliação de técnica de uso de dispositivos inalatórios;
- e) avaliação de adesão ao tratamento da asma;
- f) realização de espirometria com prova broncodilatadora;
- g) aferição de medidas de pico de fluxo inspiratório (PFI);
- h) indução de escarro;
- i) coleta de sangue para determinação de hemograma e PCR;
- j) realização de *prick test*.

Todas essas avaliações foram realizadas pelo próprio pesquisador, à exceção do *prick test*, realizado pela equipe da Divisão de Alergia do HCFMRP – USP, e da leitura de lâminas confeccionadas a partir das amostras de escarro induzido, realizada pelas profissionais responsáveis por essa atividade na rotina do Laboratório de Função Pulmonar da Seção de Pneumologia do HCFMRP-USP. Todas avaliações foram realizadas no mesmo dia da avaliação clínica inicial, no Laboratório de Função pulmonar, Seção de Pneumologia do HCFMRP-USP, exceto o *prick test*, realizado posteriormente no Ambulatório de Alergia do HCFMRP-USP.

3.4.1 Rastreo de déficit cognitivo

Para avaliação cognitiva foi aplicado instrumento validado para rastreo de declínio cognitivo, o mini-exame do estado mental (MEEM), composto por duas seções. A pontuação obtida é comparada com pontos de corte pré-determinados para detecção de declínio cognitivo (Anexo A). A primeira seção contém 4 itens que avaliam orientação temporal, orientação espacial, memória e atenção (máximo: 21 pontos); a segunda seção avalia a capacidade de nomeação de objetos, de obediência a um comando verbal, de obediência a um comando por escrito, de redação livre de uma sentença e de cópia de um desenho complexo (polígonos) (máximo: 9 pontos). A pontuação final máxima, portanto, é de 30 pontos baseados em itens dicotômicos. Como as pontuações sofrem influência significativa do nível de escolaridade, foram utilizados pontos de corte diferenciados de acordo com a escolaridade de cada indivíduo (BRUCKI et al.,2003). Consideramos indicativos de declínio cognitivo valores abaixo de:

- a) 20 pontos para analfabetos;
- b) 25 pontos para escolaridade de 1 a 4 anos;
- c) 26,5 pontos para escolaridade de 5 a 8 anos;
- d) 28 pontos para escolaridade de 9 a 11 anos;
- e) 29 pontos para escolaridade superior a 11 anos.

3.4.2 Avaliação de função executiva

Para avaliação de função executiva foi aplicado o teste do relógio segundo valores da escala de Sunderland. Esse teste também é utilizado como instrumento de rastreo cognitivo, e atualmente é o segundo mais usado para rastreo de demências. Para sua aplicação, foi dada uma folha de papel em branco (tamanho A4) ao indivíduo, que foi orientado a desenhar um relógio com todos os números no mostrador, desenhando em seguida os ponteiros marcando '2 horas e 45 minutos'. Se por iniciativa própria o indivíduo considerasse que o desenho não tinha ficado bom e quisesse desenhar novamente, a ele era concedida a permissão para um novo desenho.

Foi usada uma tabela de pontuação de acordo com a presença de elementos corretos encontrados no desenho, podendo variar de 1 a 10:

- a) 9 ou 10 pontos: desempenho normal;
- b) 6 a 8 pontos: desempenho ruim;
- c) menos de 6 pontos: desempenho muito ruim. (Anexo B)

3.4.3 Avaliação do controle clínico da asma

O controle clínico da asma foi avaliado seguindo-se os critérios propostos pelo documento GINA de 2017 e pela aplicação do questionário de controle da asma 7 (*asthma control questionnaire 7 - ACQ7*).

O quadro 1 mostra a avaliação de controle clínico de acordo com o GINA 2017. Os parâmetros usados dizem respeito ao período de 4 semanas que antecedem a avaliação.

Quadro 1 - Avaliação de controle clínico da asma (parâmetros e pontuação) – GINA 2017

Parâmetro	Pontuação	
Sintomas diurnos	Nenhum	0
	2 ou mais / semana	1
Despertares noturnos	Nenhum	0
	Pelo menos 1	1
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma	0
	2 ou mais / semana	1
Limitação de atividades	Ausente	0
	Presente	1

Asma controlada: 0

pontos

Asma parcialmente controlada: 1 ou 2 pontos

Asma não controlada: 3 ou 4 pontos

Fonte: autoral (adaptação do documento GINA 2017).

O ACQ7 contém questões referentes ao período de 7 dias que antecedem sua aplicação. Cinco questões referem-se a sintomas, uma a uso de medicação de alívio e uma a VEF₁ em porcentagem do previsto. Cada uma gera pontuação de 0 a 6 (valores menores indicando melhor controle) (Anexo C). A pontuação final é a média aritmética dos pontos obtidos em cada item, podendo variar de 0 (asma totalmente controlada) a 6 (asma não controlada). O ponto de corte aceito para discriminar asma controlada de asma não controlada nos estudos clínicos é de 1,5 ponto, com valor preditivo positivo de 0,88 (i.e. se a pontuação for $\geq 1,5$, há 88% de chance de a asma não estar bem controlada (LEITE et al., 2008).

3.4.4 Avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios

A avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios foi realizada de acordo com dois *checklists* (ANEXO D) padronizados para uso de inaladores publicados pela *Dutch Asthma Foundation* (VAN BEERENDONK et al., 1995). Cada *checklist* (um para avaliação de uso de inalador de pó seco e outro para avaliação de uso de inalador pressurizado) contém 8 etapas, e a cada etapa executada de forma correta soma-se 1 ponto. Foi considerado uso correto do dispositivo inalatório quando se atingiu o total de 8 pontos. Cada indivíduo recebeu um dispositivo inalatório sem medicação, idêntico ao de que fazia uso em domicílio, e foi convidado a demonstrar ao pesquisador como fazia uso desse dispositivo. Todas as etapas do *checklist* foram checadas passo a passo nesse momento. Quando o indivíduo referiu uso contínuo de mais de um tipo de dispositivo, avaliou-se apenas o uso do inalador de pó seco.

3.4.5 Avaliação de adesão ao tratamento farmacológico da asma

Para avaliação de adesão ao tratamento da asma foi utilizada a escala de adesão à medicação de Morisky 8 (*morisky medication adherence scale 8 - MMAS-8*) (Anexo E), composta por 8 perguntas sobre o uso de medicações de uso contínuo. Cada resposta “sim” contava como 0 ponto; atribuíam-se 1 ponto para cada resposta “não”; somente uma pergunta (‘Com que frequência você tem dificuldade de se lembrar de usar os seus remédios?’) apresenta mais de duas possibilidades de resposta, podendo-se atribuir pontuação de 0 (quando a resposta é “sempre”), 0,25 (“frequentemente”), 0,5 (“às vezes”), 0,75 (“quase nunca”), ou 1 ponto (“nunca”). A pontuação final é a soma das pontuações de cada pergunta; considera-se:

- a) alta adesão: pontuação final ≥ 8 ;
- b) média adesão: pontuação final = 7;
- c) baixa adesão: pontuação final ≤ 6 .

3.4.6 Espirometria

Foram registrados dados de duas espirometrias de cada indivíduo:

- a) espirometria 1: a primeira espirometria registrada em prontuário eletrônico;
- b) espirometria 2: espirometria realizada pelo pesquisador durante a avaliação.

A espirometria 2 de cada indivíduo foi realizada pelo pesquisador principal sob a supervisão da profissional responsável pela realização de espirometrias do Laboratório de Função Pulmonar da Seção de Pneumologia do HCFMRP-USP. Os exames foram realizados com o pneumotacógrafo KoKo (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA), calibrado uma vez ao dia antes da realização dos testes, anotando-se as condições ambientais do momento: pressão atmosférica em milímetros de mercúrio (mmHg), umidade relativa do ar em porcentagem, e temperatura ambiente em graus celsius (°C). A calibração do aparelho era realizada

com seringa própria de três litros, sendo necessárias três manobras consecutivas para gerar volumes e fluxos com variação entre 2 a 12 L/s.

Foram adotados os seguintes critérios para aceitação das curvas espirométricas: inspiração profunda seguida de expiração forçada e de início súbito, sem hesitação, com volume retroextrapolado menor que 5% da CVF ou menor que 150 mL (o que fosse maior), além de uma diferença de pico de fluxo expiratório (PFE) menor que 10% ou 0,5 L/s (o que fosse maior) entre cada manobra espirométrica; a expiração forçada devia ser mantida até se alcançar duração mínima de seis segundos ou até se obter um platô na curva volume-tempo no último segundo; curvas com presença de artefatos devido tosse, fechamento de glote, fim precipitado, esforço variável, vazamento, ou peça bucal obstruída não foram consideradas, e descartadas. O exame espirométrico foi considerado reproduzível quando da obtenção de no mínimo 3 curvas aceitáveis para cada etapa (pré- e pós-broncodilatador) com variação menor que 150 mL entre os dois maiores valores de VEF₁ e CVF. Todos indivíduos foram orientados a suspender o uso da medicação de controle de asma nas 12 horas antecedentes ao exame.

A espirometria proporcionou medidas de VEF₁, CVF, Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF - FEF₍₂₅₋₇₅₎ - e PFE, definindo a presença ou ausência de distúrbios ventilatórios, bem como a gravidade dos mesmos. Foi realizada prova broncodilatadora com obtenção de medidas dessas mesmas variáveis 15 minutos após administração de 400 mcg de salbutamol inalado. Foi considerada prova broncodilatadora positiva uma variação de VEF₁ ou CVF \geq 200 mL e 12% entre a medida pré- e pós-broncodilatador, conforme diretrizes da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* (MILLER et al., 2005).

3.4.7 Medida de pico de fluxo inspiratório

Uma vez que a geração de pico de fluxo inspiratório (PFI) adequado é de suma importância para uso eficaz dos dispositivos inalatórios, sua medida foi realizada por meio de aparelhos portáteis (In-Check, Clement Clarke International Ltd, Essex, Inglaterra).

Para essa avaliação, o indivíduo permanecia sentado, realizava expiração máxima, posicionava o aparelho na boca selando a peça bucal com os lábios, e em seguida realizava inspiração máxima, rápida e explosiva. Cada manobra gerava o registro de valor do PFI em L/s no aparelho. O maior valor de PFI obtido com três tentativas consecutivas era registrado.

3.4.8 Escarro induzido

A coleta de escarro induzido ocorria logo após a realização da espirometria, portanto os voluntários iniciavam a coleta sob efeito broncodilatador do salbutamol (vide acima). Foi realizada medida de PFE em aparelho portátil mini-Wright® antes do início da coleta de cada indivíduo, estabelecendo-se sempre seu valor basal.

A indução do escarro consistia na inalação de solução salina hipertônica a 4,5% por um tempo total de 20 minutos, utilizando-se nebulizador ultrassônico (De Vilbiss Ultraneb® 2000, DeVilbiss Healthcare, Port Washington, NY, EUA). A cada 5 minutos era feito um intervalo em que o indivíduo era orientado a cuspir a saliva em um copo plástico descartável e o escarro em tubo plástico Falcon® de 50 ml; seu PFE era então medido. O procedimento de indução de escarro deveria ser interrompido caso a medida de PFE apresentasse queda de 10 % ou mais em relação ao seu valor basal, ou na vigência de sintomas relacionados a broncoespasmo.

Os escarro coletado era pesado (descontando o peso do tubo Falcon®) em uma balança analítica de precisão modelo AB 204-S (Mettler Toledo®, Suíça) e encaminhado imediatamente para o processamento, que se iniciava com mistura do escarro a um volume correspondente de ditiotreitól 10%(DTT®; GIBCO BRL, Grand Island, NY, EUA)seguido de homogeneização em banho maria com água à temperatura de 37°C em um agitador Dubnoff modelo TE-053 (TECNAL®, Piracicaba, Brasil) – 150 ciclos/minuto, por um período de 15 minutos. A cada 5 minutos era feito intervalo para aspirações intermitentes com pipeta Pasteur® para homogeneização. Se o material estivesse viscoso após esse período total de 15 minutos, estendia-se a agitação por 30 minutos. Após a homogeneização, a mistura

era colocada em centrífuga modelo Allegra™ 21R (Beckman®, Palo Alto, CA, EUA) onde centrifugada por 10 minutos a 2100 rotações por minuto (rpm). Terminada a centrifugação o sobrenadante era desprezado e o botão celular era ressuspendido com aspiração de 1 mL de solução tampão (Phosphate Buffered Saline® – PBS) pH 7,4 (Life Technologies Limited, Paisley, UK) por meio de micropipeta automática de 1000 µL e após, esse material era homogeneizado para obtenção de uma solução celular.

Para contagem celular total, pipetavam-se 10 µL da solução celular, que eram transferidos para um tubo Eppendorf®, ao qual acrescentavam-se 90 µL de solução de Turk®. Dez µL dessa nova mistura eram então colocados na câmara de Neubauer® (Fein – Optik, Blackenburg, Alemanha) para a contagem de células totais. Usamos um microscópio óptico Olympus® com lente objetiva de 40. O número de células nos 4 campos da câmara era dividido por 40 para se obter o número de células totais em milhões/mL.

Para avaliação de vitalidade celular, pipetavam-se 10 µL da solução celular e adicionavam-se 20 µL de Azul de Trypan® e 70 µL de PBS®, misturados em tubo Eppendorf®. Dez µL dessa nova mistura eram colocados na câmara de Neubauer® para a contagem de células viáveis também usando lente objetiva de 40. Contavam-se 100 células que poderiam ser vivas (não se coravam) ou mortas (coravam-se em azul), e assim era obtido o resultado em percentual.

Após essa contagem, diluía-se a solução celular com mais PBS® até se obter uma solução celular final com concentração de $0,5 \times 10^6$ de células/mL de PBS®. Setenta e cinco µL desta solução eram utilizados para confecção de lâminas em citocentrífuga Cytospin® (FANEM, São Paulo, Brasil) (60 segundos a 1000 rpm), obtendo-se assim o material impregnado na lâmina. Deixava-se secar as lâminas por 20 minutos.

Para coloração, colocavam-se as lâminas em corante de May-Grunwald por 3 a 5 minutos, seguindo-se lavagem rápida com água destilada e colocação em solução Giemsa diluída em água destilada (1:10 ou 1:20) por 15 minutos. Posteriormente, as lâminas eram lavadas com água destilada e deixadas para secar

emar ambiente até a avaliação ao microscópio. Limpava-se o fundo das lâminas com gaze e álcool 70%.

Foram utilizados Entellan® como solução de fixação das lamínulas e Xilol® como solvente para a montagem permanente das lâminas para a microscopia.

Para contagem diferencial de células, eram contadas 100 células por lâmina para se estabelecer a porcentagem de células escamosas. Depois, 200 células não escamosas por lâmina eram contadas para se estabelecer a porcentagem de cada tipo de leucócito, obtendo-se o percentual de macrófagos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos.

A classificação em perfis inflamatórios seguiu os valores de referência propostos por Ducharme et al. (2011), baseados nos estudos de Belda et al. (2000) e Spanevello et al. (2000):

- a) perfil eosinofílico: porcentagem de eosinófilos no escarro induzido acima do limite superior da normalidade (2,2%);
- b) perfil neutrofilico: porcentagem de neutrófilos no escarro induzido acima do limite superior da normalidade (64,4%);
- c) perfil misto: porcentagem de eosinófilos e neutrófilos acima dos limites superiores da normalidade;
- d) perfil paucigranulocítico: porcentagem de eosinófilos e neutrófilos dentro dos limites da normalidade.

3.4.9 Coleta de sangue para determinação de hemograma e PCR

Cada indivíduo foi submetido a coleta de três amostras de 5 mL de sangue venoso periférico, em tubos a vácuo, para determinação de hemograma com contagem diferencial de leucócitos e dosagem de PCR. As amostras foram encaminhadas aos Laboratório de Hematologia e de Bioquímica do HCFMRP, imediatamente após a coleta, e foram processadas seguindo-se os protocolos de cada laboratório.

3.4.10 Prick test

O *prick test* foi realizado de acordo com as normas do Sub-Comitê de Testes Cutâneos da *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (SKIN, 1989). Foram utilizados os seguintes extratos alergênicos: dois ácaros que frequentemente são sensibilizadores na população de Ribeirão Preto (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*), epitélio de gato (*Felis domesticus*), epitélio de cachorro (*Canis familiaris*), insetos (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*), quatro fungos (*Trichophyton sp*, *Candida sp*, *Aspergillus mix*, e *mistura fungos #2*), mistura gramíneas, grama batatais, e mistura árvores. Soro fisiológico foi usado como controle negativo.

Os extratos foram colocados em forma de gotas sobre a superfície volar do antebraço e foram introduzidas lancetas descartáveis e individuais para cada extrato, posicionadas em ângulo de 90° através de cada gota, de modo a penetrarem 0,1 a 0,2 mm na pele. Reações cutâneas a cada alérgeno testado foram registradas após 15 minutos; aqueles com reação maior ou igual a 3 mm para um ou mais alérgenos tiveram teste considerado positivo.

Todos os indivíduos foram orientados a suspender o uso de anti-histamínicos por 14 dias antes do teste.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparar proporções de indivíduos com variáveis categóricas (sexo, não-fumantes, ex-fumantes, escolaridade, etapa de tratamento da asma, controle clínico da asma – critérios GINA, adesão ao tratamento farmacológico – MMAS, controle clínico da asma – ACQ7, uso do dispositivo inalatório – pó seco e inalador pressurizado, presença/ausência de resposta ao broncodilatador, *prick test*, DRGE, RA, SAHOS, depressão, dose de CI, uso de broncodilatador de longa ação, e uso de medicação sistêmica) entre os grupos ALD e AlnTfoi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Para comparação de variáveis contínuas (idade, peso, altura, IMC, pontuação no MEEM, pontuação no teste do relógio, pontuação no ACQ7, pontuação no MMAS8, pontuação na avaliação da técnica inalatória - pó seco e inalador pressurizado, variáveis espirométricas – CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF₍₂₅₋₇₅₎, PFI, variáveis relacionadas ao escarro induzido - peso, número total de células, porcentagem de células viáveis e escamosas, porcentagem de macrófagos, neutrófilos, linfócitos, e eosinófilos, número absoluto e porcentagem de eosinófilos em sangue periférico, PCR) entre os grupos ALD e AInT foram calculados médias e desvios-padrão, e realizado teste t de *Student*.

Para avaliar possíveis correlações entre variáveis na amostra total, foram usados o coeficiente de correlação de Pearson e o respectivo intervalo de confiança 95% e o coeficiente de correlação de Spearman com seu respectivo valor p.

Estabelecemos nível de significância em 0,05.

Foi utilizado o *Software Estatístico R Core Team* (2016). (*R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria* - URL <<https://www.R-project.org>>) para todas as análises.

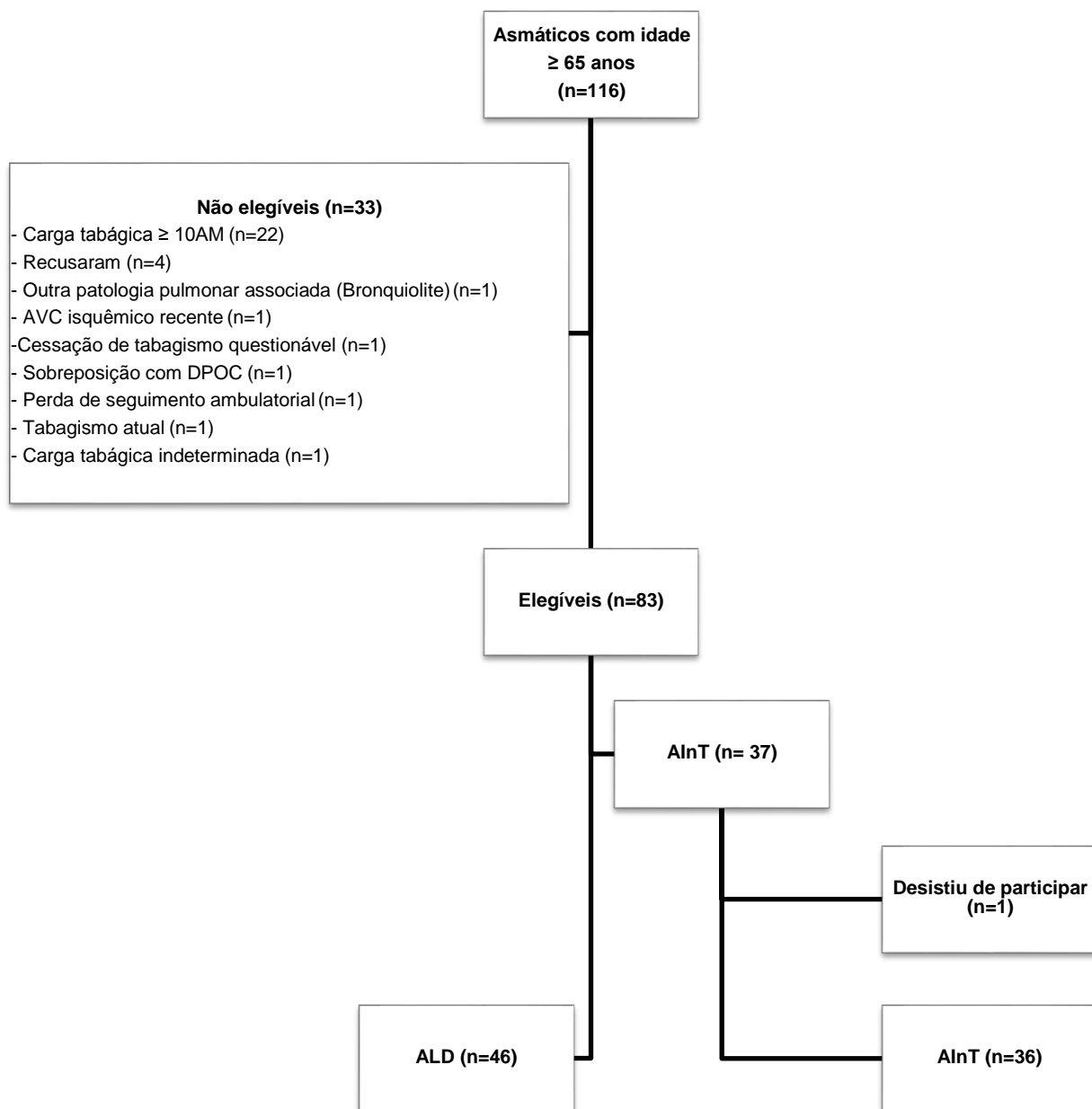
4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Identificamos 116 indivíduos com diagnóstico de asma e com idade igual ou superior a 65 anos. Desses, 33 não foram incluídos por diversos fatores: tabagismo prévio com carga tabágica igual ou superior a 10 anos-maço (22 indivíduos), cessação de tabagismo questionável (1), tabagismo atual (1), sobreposição com DPOC (1), carga tabágica indeterminada (1), recusa de participação sem justificativa (4), outra patologia pulmonar associada - bronquiolite (1), acidente vascular cerebral isquêmico recente (1), e perda de seguimento ambulatorial (1).

Oitenta e três indivíduos foram considerados elegíveis para o estudo. Um deles desistiu, restando 82 (46 com ALD e 36 com AInT) cujos dados foram incluídos nas análises estatísticas. A figura 1 mostra o fluxograma de recrutamento e não-inclusão.

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento



Legenda: n: número; AM: anos-maço; AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ALD: asma de longa duração; AInT: asma de início tardio.

Fonte: autoral

As características gerais dos participantes são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos indivíduos

	Total n=82	ALD n=46	AlnT n=36	Valor p
Características demográficas				
Idade (anos)	71,09 ± 5,52	70,74 ± 4,80	71,53 ± 6,37	0,54
Sexo feminino*	63 (76,8)	33 (71,7)	30 (83,3)	0,33
Peso (Kg)	72,64 ± 14,22	72,89 ± 15,10	72,31 ± 13,23	0,85
Altura (cm)	156 ± 8,21	157,22 ± 8,63	154,29 ± 7,43	0,10
IMC (Kg/m ²)	29,98 ± 6,22	29,56 ± 6,23	30,53 ± 6,27	0,49
Não fumantes*	72 (87,8)	40 (87,0)	32 (88,9)	1,00
Ex-fumantes*	10 (12,2)	06 (13,0)	04 (11,1)	1,00
Comorbidades *				
DRGE	48 (58,5)	29 (63,3)	19 (52,8)	0,47
RA	26 (31,7)	15 (32,6)	11 (30,6)	1,00
SAHOS	5 (6,1)	04 (8,7)	01 (2,8)	0,51
Depressão	19 (23,2)	16 (34,8)	03 (8,3)	0,01
Escolaridade*				
Analfabetos	15 (18,3)	08 (17,4)	07 (19,4)	0,92
1-3 anos de escolaridade	23 (28,1)	13 (28,2)	10 (27,8)	
4-7 anos de escolaridade	34 (41,4)	18 (39,2)	16 (44,4)	
≥ 8 anos de escolaridade	10 (12,2)	07 (15,2)	03 (8,4)	
Mini Exame do Estado Mental				
Pontos	22,99 ± 4,41	23,87 ± 4,07	21,86 ± 4,63	0,04
Deficit cognitivo presente*	47 (57,3)	23 (50)	24 (66,7)	0,19
Teste do Relógio				
Pontos	5,89 ± 2,81	6,28 ± 2,95	5,39 ± 2,60	
Desempenho normal *	26 (31,7)	19 (41,3)	7 (19,4)	

ALD: asma de longa duração; AlnT: asma de início tardio; IMC: índice de massa corporal; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; RA: rinite alérgica; SAHOS: síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono. Valores apresentados como média ± desvio padrão, exceto quando assinalados com *: apresentados como número de indivíduos (porcentagem do total de indivíduos). Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AlnT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student; comparações de variáveis categóricas entre os grupos realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Os grupos eram bem pareados em características demográficas e tinham predomínio de mulheres, de não-fumantes e médias de IMC acima da faixa de normalidade (faixa de normalidade: entre 18,5 e 24,9 Kg/m²) (WHO,1998).

O grupo ALD contava com maior proporção de indivíduos com depressão e maior pontuação no MEEM do que no AlnT, embora não houvesse diferença entre os grupos a proporção de indivíduos com triagem positiva para déficit cognitivo.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Tabela 2 mostra as características clínicas dos indivíduos. Havia predomínio de indivíduos tratados segundo as etapas 4 ou 5 do documento GINA e com doença controlada, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em qualquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 2 - Características clínicas dos indivíduos

	Total n=82	ALD n=46	AlnT n=36	Valor p
Etapa de tratamento da asma				
Etapa 1 ou 2	5 (6,1)	2 (4,3)	3 (8,3)	0,25
Etapa 3	13 (15,9)	5 (10,9)	8 (22,2)	
Etapa 4 ou 5	64 (78,0)	39 (84,8)	25 (69,4)	
Controle clínico da asma (GINA)				
Controlada	42 (51,2)	22 (47,8)	20 (55,6)	0,56
Parcialmente controlada	27 (32,9)	15 (32,6)	12 (33,3)	
Não controlada	13 (15,9)	9 (19,6)	4 (11,1)	
Controle clínico da asma (ACQ7)				
Controlada	57 (74,0)	33 (75,0)	24 (72,7)	0,73
Não controlada	20 (26,0)	11 (25,0)	9 (27,3)	
Pontuação ACQ7				
Pontos	1,16 ± 0,80	1,20 ± 0,74	1,11 ± 0,89	0,67
Dose de corticosteroide inalatório				
Zero	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (5,6)	0,06
Baixa	9 (11,0)	4 (8,7)	5 (13,9)	
Moderada	34 (41,5)	16 (34,8)	18 (50,0)	
Alta	37 (45,1)	26 (56,5)	11 (30,6)	
Uso de BD de longa ação	70 (85,4)	42 (91,3)	28 (77,8)	0,16
Uso de medicação sistêmica*	4 (4,9)	2 (4,3)	2 (5,6)	1,00

ALD: asma de longa duração; AlnT: asma de início tardio; n: número absoluto; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ACQ7: *asthma control questionnaire 7*. BD: broncodilatador. Dados expressos como número (% do total) exceto "Pontuação ACQ7", expressa como média ± desvio padrão. Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AlnT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student; comparações de variáveis categóricas entre os grupos realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

*Medicações sistêmicas: omalizumabe, aminofilina, prednisolona, prednisona, betametasona.

A Tabela 3 mostra os dados relacionados à técnica de uso dos dispositivos inalatórios. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Tabela 3 - Técnica de uso dos dispositivos inalatórios

	Total n=82	ALD n=46	ALnT n=36	Valor p
Dispositivo inalatório (pó seco)				
Correto	15 (19,5)	9 (20,5)	6 (18,2)	0,73
Incorreto	62 (80,5)	35 (79,5)	27 (81,8)	
Pontos	6,18 ± 1,29	6,25 ± 1,31	6,09 ± 1,28	0,60
Dispositivo inalatório (dosimetrado)				
Correto	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,77
Incorreto	5 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)	
Pontos	4,2 ± 1,64	5,0 ± 2,83	3,67 ± 0,58	0,62

ALD: asma de longa duração; ALnT: asma de início tardio; n: número absoluto. Dados expressos como número (% do total) exceto "Pontos", expresso como média±desvio padrão. Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e ALnT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student; comparações de variáveis categóricas entre os grupos realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

A tabela 4 mostra dados relacionados à adesão ao tratamento farmacológico da asma. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 4 - Adesão ao tratamento farmacológico da asma

	Total n=82	ALD n=46	ALnT n=36	Valor p
Adesão ao tratamento farmacológico				
Baixa	36 (44,4)	19 (41,3)	17 (48,6)	0,55
Média	20 (24,7)	11 (23,9)	9 (25,7)	
Alta	25 (30,9)	16 (34,8)	9 (25,7)	
Pontuação MMAS8	6,11 ± 1,87	6,13 ± 2,00	6,10 ± 1,73	0,94

ALD: asma de longa duração; ALnT: asma de início tardio; n: número absoluto; MMAS8: *Morisky medication adherence scale 8*. Dados expressos como número (% do total) exceto "Pontuação MMAS8", expressa como média±desvio padrão. Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e ALnT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student; comparações de variáveis categóricas entre os grupos realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

4.3 PARÂMETROS ESPIROMÉTRICOS E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO

As Tabelas 5 e 6 mostram os dados das espirometrias 1 e 2, respectivamente.

O grupo AInT apresentava valores significativamente mais elevados de diversos parâmetros espirométricos em ambas espirometrias quando comparado com o grupo ALD.

Tabela 5 - Parâmetros espirométricos – espirometria 1

	Total n=82	ALD n=46	AInT n=36	Valor p
VEF ₁ pré-BD (L)	1,39 ± 0,40	1,33 ± 0,43	1,49 ± 0,33	0,11
VEF ₁ pré-BD (%)	66,27 ± 21,20	60,02 ± 16,39	76,52 ± 24,37	<0,01
VEF ₁ pós-BD (L)	1,51 ± 0,39	1,46 ± 0,45	1,62 ± 0,28	0,09
VEF ₁ pós-BD (%)	72,65 ± 21,49	66,38 ± 17,00	83,26 ± 24,38	0,01
CVF pré-BD (L)	2,34 ± 0,68	2,38 ± 0,77	2,28 ± 0,53	0,54
CVF pré-BD (%)	85,80 ± 20,24	83,05 ± 16,40	90,32 ± 25,04	0,20
CVF pós-BD (L)	2,51 ± 0,65	2,56 ± 0,73	2,45 ± 0,49	0,50
CVF pós-BD (%)	93,03 ± 20,65	90,10 ± 16,09	98,00 ± 26,34	0,20
VEF ₁ /CVF pré-BD	0,60 ± 0,11	0,57 ± 0,10	0,66 ± 0,11	<0,01
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	76,28 ± 14,45	71,68 ± 12,72	84,13 ± 14,08	<0,01
VEF ₁ /CVF pós-BD	0,61 ± 0,11	0,58 ± 0,10	0,67 ± 0,10	<0,01
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	77,63 ± 13,85	73,21 ± 12,55	85,13 ± 12,91	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (L/s)	0,70 ± 0,33	0,60 ± 0,28	0,86 ± 0,34	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (%)	34,45 ± 18,46	28,17 ± 14,26	44,76 ± 20,15	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (L/s)	0,79 ± 0,41	0,67 ± 0,33	1,01 ± 0,46	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (%)	39,06 ± 20,94	32,41 ± 17,49	50,35 ± 21,84	<0,01
Presença de resposta ao BD	24 (38,7)	15 (38,5)	9 (39,1)	0,09

Espirometria 1: primeira espirometria registrada em prontuário eletrônico. ALD: asma de longa duração; AInT: asma de início tardio; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; BD: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; FEF₍₂₅₋₇₅₎: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da manobra de CVF; n: número absoluto. Dados expressos como média ± desvio padrão exceto “presença de resposta ao BD”, expressa como número (% do total). Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AInT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student; comparações de variáveis categóricas entre os grupos realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 6 - Parâmetros espirométricos – espirometria 2

	Total n=82	ALD n=46	AInT n=36	Valor p
VEF ₁ pré-BD (L)	1,39 ± 0,44	1,32 ± 0,51	1,49 ± 0,33	0,07
VEF ₁ pré-BD (%)	68,54 ± 20,48	62,04 ± 19,50	77,15 ± 18,74	<0,01
VEF ₁ pós-BD (L)	1,52 ± 0,44	1,46 ± 0,50	1,61 ± 0,34	0,10
VEF ₁ pós-BD (%)	74,10 ± 20,78	66,91 ± 17,80	83,41 ± 20,91	<0,01

CVF pré-BD (L)	2,23 ± 0,62	2,27 ± 0,73	2,18 ± 0,45	0,46
CVF pré-BD (%)	83,58 ± 18,92	81,24 ± 18,92	86,68 ± 18,76	0,21
CVF pós-BD (L)	2,35 ± 0,61	2,41 ± 0,71	2,28 ± 0,48	0,34
CVF pós-BD (%)	87,78 ± 18,93	85,20 ± 16,25	91,12 ± 21,73	0,19
VEF ₁ /CVF pré-BD	0,63 ± 0,10	0,59 ± 0,10	0,69 ± 0,09	<0,01
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	81,11 ± 13,64	75,69 ± 12,87	88,29 ± 10,94	<0,01
VEF ₁ /CVF pós-BD	0,65 ± 0,10	0,60 ± 0,09	0,71 ± 0,09	<0,01
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	83,62 ± 13,65	77,66 ± 12,22	91,32 ± 11,49	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (L/s)	0,81 ± 0,50	0,68 ± 0,46	1,00 ± 0,50	0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (%)	41,47 ± 24,46	32,93 ± 20,13	52,76 ± 25,36	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (L)	0,94 ± 0,55	0,75 ± 0,49	1,20 ± 0,54	<0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (%)	47,71 ± 26,86	36,00 ± 20,51	62,85 ± 26,78	<0,01
Presença de resposta ao BD	20 (25,6)	11 (25)	9 (26,5)	0,95

Espirometria 2: espirometria realizada no mesmo dia da avaliação clínica pelo pesquisador. ALD: asma de longa duração; AInT: asma de início tardio; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; BD: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; FEF₍₂₅₋₇₅₎: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da manobra de CVF; n: número absoluto. Todos dados expressos como média ± desvio padrão exceto “presença de resposta ao BD”, expressa como número (% do total). Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AInT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student; comparações de variáveis categóricas entre os grupos realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação aos valores de pico de fluxo inspiratório [todos indivíduos: 199,9 L/s (±57,49); ALD: 204,57 L/s (± 58,73) x AInT: 193,89 L/s (± 56,13); p=0,40].

A tabela 8 mostra a distribuição dos perfis inflamatórios de acordo com parâmetros do escarro induzido; não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.4 PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E ATOPIA

Foram analisadas amostras de escarro induzido de 81 indivíduos (um indivíduo do grupo AInT apresentou crise de broncoespasmo durante o procedimento, tendo seu procedimento interrompido antes da obtenção do escarro). A Tabela 7 mostra os dados da análise de escarro induzido. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em qualquer parâmetro.

Tabela 7 - Análise de escarro induzido

	Total n=81	ALD n=46	AlnT n=35	Valor p
Peso (g)	5,52 ± 3,13	5,88 ± 3,64	4,97 ± 2,07	0,17
Nº total de células (x 10 ⁶)	4,56 ± 4,61	5,09 ± 5,04	3,87 ± 3,96	0,23
% de células viáveis	81,76 ± 11,03	83,21 ± 7,98	79,86 ± 13,98	0,21
% de células escamosas	25,23 ± 16,17	24,30 ± 16,04	26,46 ± 16,51	0,56
% Macrófagos	20,84 ± 13,22	21,56 ± 13,16	19,9 ± 13,45	0,58
% Neutrófilos	64,96 ± 16,78	66,46 ± 14,66	62,99 ± 19,28	0,38
% Linfócitos	6,22 ± 4,62	6,18 ± 4,21	6,29 ± 5,17	0,92
% Eosinófilos	7,97 ± 12,74	5,8 ± 11,79	10,83 ± 13,54	0,08

ALD: asma de longa duração; AlnT: asma de início tardio; n: número absoluto. Valores apresentados como média ± desvio padrão. Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AlnT. Comparações de variáveis contínuas entre os grupos realizadas pelo teste t de Student. Comparações entre os grupos realizadas pelo teste t de student.

A tabela 8 mostra a distribuição dos perfis inflamatórios de acordo com parâmetros do escarro induzido; não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 8 - Distribuição dos perfis inflamatórios

	Total n=81	ALD n=46	AlnT n=35	Valor p
Eosinofílico	23 (28,4)	10 (21,7)	13 (37,1)	0,32
Misto	23 (28,4)	14 (30,4)	9 (25,7)	
Neutrofílico	23 (28,4)	13 (28,3)	10 (28,6)	
Paucigranulocítico	12 (14,8)	9 (19,6)	3 (8,5)	

ALD: asma de longa duração; AlnT: asma de início tardio; n: número absoluto. Dados expressos como número de indivíduos (% do total). Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AlnT. Comparações entre os grupos realizadas pelo teste qui quadrado.

A Tabela 9 mostra os resultados das análises de sangue periférico dos indivíduos. Foram avaliados 2 parâmetros: eosinófilos (em número absoluto e em porcentagem) e PCR. Indivíduos do grupo AlnT tinham maior porcentagem de eosinófilos no sangue periférico do que os do grupo ALD; ambos grupos tinham porcentagem de eosinófilos dentro da normalidade, em média.

Tabela 9 - Parâmetros avaliados no sangue periférico

	Total n=82	ALD n=46	AlnT n=36	Valor p
Eosinófilos				
Nº absoluto (células/ μ L)	242,7 \pm 218,31	197,83 \pm 167,98	300,00 \pm 260,77	0,05
Porcentagem	3,14 \pm 2,76	2,54 \pm 2,17	3,92 \pm 3,24	0,03
Proteína C reativa				
PCR (mg/dL)	0,67 \pm 2,08	0,83 \pm 2,74	0,46 \pm 0,48	0,37

ALD: asma de longa duração; AlnT: asma de início tardio; n: número absoluto; PCR: proteína C reativa. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. Valores de p referentes às comparações entre os grupos ALD e AlnT. Comparações entre os grupos realizadas pelo teste t de Student com intervalo de confiança de 95%. Valores de normalidade para esses parâmetros: eosinófilos (número absoluto): 20 – 500 células/ μ L; eosinófilos (porcentagem): 0,5 – 4,7%; PCR: 0,5 mg/dL.

Dezoito indivíduos não compareceram para realização do *prick test*. Dos 64 que o realizaram, 32 eram do grupo ALD e 32 do AlnT. As positivities por grupo foram: ALD - 21 pacientes (65,6%); AlnT - 6 pacientes (18,8%). Houve diferença estatisticamente significativa em prevalência de positividade ($p=0,001$).

4.5 CORRELAÇÕES

4.5.1 Correlações envolvendo pontuação no MEEM

A Tabela 10 mostra os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre as características clínicas gerais dos indivíduos e a pontuação por eles obtida no MEEM.

Tabela 10 - Correlações entre características clínicas e pontuação MEEM

Característica clínica	Pearson	Spearman
Teste do Relógio (pontos)	0,47	0,47
MMAS (pontos)	0,027	0,053
ACQ7 (pontos)	-0,0071	-0,084

Inalador de pós seco (pontos)	0,31	0,3
Inalador dosimetrado (pontos)	-0,34	-0,21

MEEM: miniexame do estado mental; MMAS8: *Morisky medication adherence scale 8*; ACQ7: *asthma control questionnaire 7*.

Não foram encontradas correlações significativas entre MEEM e parâmetros espirométricos obtidos nas espirometrias 1 e 2 (Apêndices A e B).

Também não foram encontradas correlações significativas entre MEEM e parâmetros inflamatórios (Apêndice C).

Os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre pico de fluxo inspiratório e pontuação obtida no MEEM foram de 0,088 e 0,073, respectivamente.

4.5.2 Correlações envolvendo técnica de uso de dispositivos inalatórios

A Tabela 11 mostra os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre as características clínicas dos indivíduos, e a pontuação por eles obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (pó seco).

Tabela 11 - Correlações entre características clínicas e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (pó seco)

Característica clínica	Pearson	Spearman
Teste do Relógio (pontos)	-0,047	-0,037
MMAS (pontos)	0,023	-0,0048
ACQ7 (pontos)	-0,1	-0,14
MEEM (pontos)	0,31	0,3

MMAS8: *Morisky medication adherence scale 8*; ACQ7: *asthma control questionnaire 7*; MEEM: miniexame do estado mental.

Não foram encontradas correlações significativas entre a pontuação obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (pó seco) e parâmetros espirométricos obtidos nas espirometrias 1 e 2 (Apêndices D e E).

Os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre pico de fluxo inspiratório e pontuação obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (pó seco) foram de 0,33 e 0,29, respectivamente.

Não foram encontradas correlações significativas entre parâmetros inflamatórios e a pontuação obtida pelos indivíduos na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (pó seco) (Apêndice F).

A Tabela 12 mostra os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre as características clínicas e a pontuação obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (inalador dosimetrado).

Tabela 12 - Correlações entre características clínicas e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (inalador dosimetrado)

Característica clínica	Pearson	Spearman
Teste do Relógio (pontos)	-0,071	0,053
MMAS (pontos)	0,97	0,95
ACQ7 (pontos)	0,63	0,53
MEEM (pontos)	-0,34	-0,21

MMAS8: *Morisky medication adherence scale 8*; ACQ7: *asthma control questionnaire 7*; MEEM: *miniexame do estado mental*.

Não avaliamos correlações entre parâmetros espirométricos obtidos nas espirometrias 1 e 2, e a pontuação obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (inalador dosimetrado) pois apenas 5 indivíduos faziam uso desse tipo de dispositivo.

Os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre pico de fluxo inspiratório e a pontuação obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (inalador dosimetrado) foram de 0,48 e 0,11, respectivamente.

A Tabela 13 mostra os valores de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman entre parâmetros inflamatórios e a pontuação obtida na avaliação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios (inalador dosimetrado).

Tabela 13 - Correlações entre parâmetros inflamatórios e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (inalador dosimetrado)

Parâmetro inflamatório	Pearson	Spearman
Escarro induzido		
% Macrófagos	-0,28	-0,11
% Neutrófilos	0,25	-0,26
% Linfócitos	0,5	0,53
% Eosinófilos	-0,46	-0,73
Eosinófilos – sangue periférico		
Número absoluto (células/ μ l)	-0,86	-0,82
Porcentagem	-0,37	-0,16
Proteína C reativa – sangue		
PCR (mg/dl)	-0,6	-0,22

PCR: proteína C reativa.

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Encontramos predomínio de indivíduos do sexo feminino em ambos os grupos. Esse achado corrobora o conhecimento atual sobre a doença: a proporção de mulheres adultas asmáticas na população é superior à de homens adultos asmáticos (MARTINEZ, 1995). Dados do IBGE indicam que 60% das pessoas diagnosticadas com asma em nosso país (aproximadamente 3,9 milhões) são mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

No Brasil, em conformidade com os demais países do mundo, a expectativa de vida das mulheres (80,1 anos) é superior à dos homens (73,1 anos) (IBGE 2019); além disso, as mulheres vivem em média 8 anos a mais que os homens no nosso país (IBGE, 2000). Algumas hipóteses são levantadas para explicar essa maior longevidade entre as mulheres: menor exposição a risco no trabalho, maior atenção e conhecimento dos problemas de saúde pessoais, maior utilização dos serviços de saúde e menor exposição a fatores de risco como tabagismo e etilismo (VERAS, 1994). Isso ajuda a explicar a maior proporção de mulheres em estudos com asma no idoso.

Os participantes de nosso estudo tinham IMC médio acima do limite superior de normalidade, caracterizando sobrepeso e obesidade em boa parte dos participantes. Segundo a OMS, o excesso de peso atinge aproximadamente 1/3 da população adulta mundial, com tendência de crescimento ao longo dos anos, mesmo entre os idosos (WHO, 1997). Nota-se maior prevalência de obesidade entre as mulheres, inclusive na população idosa (DE GROOT et al., 1991).

Porém, contrariando as expectativas diante do IMC acima da faixa de normalidade, não foi observada alta prevalência de SAHOS na amostra estudada. Uma das possíveis explicações é o fato de que a SAHOS tem maior prevalência entre o sexo masculino: 22% entre homens, e 17% entre mulheres (SALDÍAS PEÑAFIEL et al., 2019). Ainda segundo Saldías Peñafiel et al (2019), a SAHOS, sobretudo na população idosa do sexo feminino, pode se apresentar de forma atípica (com cefaleia, fadiga, ansiedade, insônia e fragmentação do sono) reduzindo sua suspeição clínica em consultas de rotina, e favorecendo seu subdiagnóstico.

Ademais, em nosso estudo não pesquisamos ativamente sintomas compatíveis com SAHOS, apenas diagnóstico auto-relatado.

Vários estudos prévios realizados em diferentes países demonstraram que quanto menor o nível de escolaridade e maior a idade, menor a pontuação no MEEM. Tendo em vista o grande número de indivíduos analfabetos e com baixa escolaridade em nosso país, a estratificação de pontos de corte no MEEM de acordo com a escolaridade apresenta grande relevância, visto que pode reduzir a possibilidade de classificar erroneamente idosos com performance cognitiva compatível com sua escolaridade como portadores de possível déficit cognitivo (DINIZ; VOLPE; TAVARES, 2007). Os pontos de corte no MEEM segundo o nível de escolaridade mais utilizados em nosso meio seguem as versões de Bertolucci e Brucki (MELO; BARBOSA, 2015). A maioria dos participantes do nosso estudo (87,8%) tinham no máximo 7 anos de escolaridade, semelhante aos achados da literatura nacional. Melo e Barbosa (2015), em sua meta-análise envolvendo 74 artigos brasileiros relacionados ao uso do MEEM nos idosos, revelaram que a escolaridade média dos participantes foi de 5,37 anos. Adotando os valores de corte da versão de Brucki (BRUCKI, 2003), 57,3% dos participantes do nosso estudo apresentavam MEEM com pontuação inferior ao valor de corte estabelecido, configurando rastreo positivo para declínio cognitivo. A título de comparação com amostras de outros países, Ray et al. (2015), ao avaliarem uma coorte de 452 asmáticos idosos recrutados de ambulatórios de Nova York e Chicago (EUA), observaram que 35,9% dos indivíduos apresentavam pontuação abaixo do valor de corte normal adotado no MEEM. Apesar de termos observado uma diferença numérica estatisticamente significativa nas pontuações dos grupos, julgamos mais adequado interpretar os resultados a partir de porcentagem de indivíduos com teste positivo, e dessa forma não encontramos diferenças entre os grupos.

Mais de 68% dos participantes do nosso estudo apresentavam rastreo positivo para déficit cognitivo quando usado o teste do relógio. Apesar de ser um teste com sensibilidade ligeiramente menor do que o MEEM no rastreo de déficit cognitivo (85% x 87%) (SHULMAN, 2000), os resultados desses dois testes se reforçam. Optamos por usar dois testes de triagem de déficit cognitivo pois o teste

do relógio tem menor influência do grau de escolaridade (FREITAS; SIMÕES, 2010); isso poderia justificar as diferenças de positividade para os dois testes.

Observamos que 31,7% dos participantes do nosso estudo apresentavam diagnóstico de RA: 32,6% do grupo ALD; 30,6% do grupo AlnT. Apesar das limitações relacionadas ao fato de idosos serem rotineiramente excluídos de grandes estudos clínicos sobre RA, a literatura mais recente sugere que a prevalência auto-relatada de RA em indivíduos com idade entre 54 e 89 anos é de aproximadamente 32% (SALO et al., 2014) (BAPTIST; NYENHUIS, 2016). Estudos recentes sugerem que a prevalência de RA entre asmáticos idosos é menor do que entre asmáticos jovens (33,3 e 69,2%, respectivamente), porém ainda não há dados científicos suficientes para concluir se há diferença na prevalência de RA entre subgrupos de asmáticos idosos (ALD e AlnT) no mundo (YÁÑEZ et al., 2018).

Em nosso estudo, 58,5% dos participantes apresentavam DRGE auto-relatada. Esse dado diverge dos encontrados por outros autores e que estão disponíveis na literatura sobre idosos asmáticos: Yáñez et al. (2018), em seu estudo observacional retrospectivo realizado na Argentina envolvendo 152 idosos asmáticos, encontraram prevalência de 16%. Wardzyńska, Kubsik e Kowalski (2014) observaram prevalência de 9,7% de DRGE entre os 93 idosos asmáticos poloneses. É importante ressaltar que a maioria dos participantes do nosso estudo apresentavam sobrepeso ou obesidade, fatores de risco já bem estabelecidos para DRGE. No estudo de Yáñez et al. (2018) a obesidade estava presente em apenas 9% dos participantes, e no estudo de Wardzyńska, Kubsik e Kowalski (2014) essa comorbidade não é discriminada. Além disso, a maioria dos participantes do nosso estudo eram acompanhados num hospital de alta complexidade, em que é comum haver pacientes com maior número de comorbidades.

A prevalência de depressão auto-relatada em nossa amostra geral foi de 23,2%. Segundo a meta-análise de Lu et al. (2018), pacientes com asma de todas as faixas etárias têm risco relativo de 1,59 para desenvolvimento de depressão em relação a não-asmáticos. Estudos anteriores, como o de Brown, Khan e Mahadie (2000), realizado na Universidade do Texas, em que se avaliaram 32 indivíduos com asma moderada e grave e com idade entre 18 e 65 anos, a prevalência observada de depressão foi de 25%. Em nosso estudo havia mais indivíduos com diagnóstico

de depressão no grupo ALD (34,8%) do que no grupo AInT (8,3%), uma tendência semelhante à que outros autores já relataram (Herscher et al. 2017). Segundo Solis, Khan e Brown (2006), em seu ensaio clínico randomizado placebo controlado envolvendo 85 asmáticos com idade entre 18 e 65 anos, a asma, ao contrário de outras doenças crônicas como doença arterial coronariana e diabetes mellitus tipo II, precedeu o quadro de depressão em 62% dos casos, surgindo em média 7,8 anos antes do início dos sintomas depressivos. Diante disso, uma hipótese para nosso achado é que: ao longo dos anos, sintomas respiratórios crônicos como despertares noturnos com perturbação do sono e limitação para realização de atividades cotidianas poderiam contribuir para o surgimento de sintomas depressivos. Se isso realmente ocorrer, os pacientes do grupo AInT conviveram menos tempo com sintomas de asma e tiveram menos influência deles no humor. Desconhecemos estudos que tenham investigado esse tipo de hipótese, que foge do escopo de nosso estudo.

Ressalte-se que em nosso estudo as informações relacionadas ao diagnóstico de depressão, SAHOS, RA, e DRGE foram obtidas por meio de auto-relato dos participantes. Não tivemos acesso a detalhes ou exames confirmatórios do diagnóstico dessas patologias nos indivíduos.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Todos participantes de nosso estudo usavam tratamento farmacológico e a maioria (78%) se encontrava nas etapas 4 ou 5 de tratamento para asma segundo o GINA: uso de broncodilatadores de longa ação (85,4%) associados a CI em dose moderada a alta (86,6%). Apenas 4,9% faziam uso de medicações sistêmicas para controle de asma. Assim, inferimos que, de forma geral, eles tinham acesso às medicações, o que não necessariamente se reflete em maior adesão ao tratamento farmacológico (como veremos posteriormente).

Atualmente, o tratamento da asma nos idosos baseia-se em diretrizes para manejo de asmáticos adultos, sem uma diferenciação específica para a população geriátrica, o que pode teoricamente levar a tratamento farmacológico inadequado nessa faixa etária (SLAVIN, 2001). Enright et al. (1999) já chamavam a atenção para

isso há mais de 20 anos: de 2527 asmáticos idosos norte-americanos estudados por eles, 39% não recebiam qualquer tipo de tratamento farmacológico. Dentre os que recebiam, apenas 30% faziam uso de CI e 40% de broncodilatadores. Além disso, 21% faziam uso de teofilina, e 18%, de corticosteroides orais, medicações sistêmicas geralmente reservadas para casos refratários ao tratamento habitual com medicações inalatórias. Alguns estudos mais recentes apontam para redução dessas inadequações nos EUA: 67,4 % dos asmáticos com mais de 60 anos de idade estudados por Sofianou et al. (2013) e 75,3% dos estudados por O'Conor et al. (2015) usavam CI. Há, no entanto, uma carência de dados publicados sobre idosos asmáticos no Brasil.

Utilizamos 2 instrumentos de avaliação de controle clínico da asma: critérios GINA e ACQ7. De acordo com ambos a asma estava clinicamente controlada na maioria dos participantes, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Boa parte da literatura sobre o assunto aponta para menor proporção de pacientes controlados: Milanese et al. (2014), num estudo observacional multicêntrico italiano envolvendo 350 idosos asmáticos, observaram que 39% não apresentavam controle clínico da doença pelo *Asthma Control Test* (ACT). Por ter envolvido 16 centros de tratamento de asma e contar com um número substancialmente maior de pacientes, esse estudo provavelmente representa melhor a situação do asmático idoso naquele país, dificultando paralelos com nossos dados. No estudo multicêntrico chinês de Liu et al. (2020 – metodologia discutida adiante), observou-se que 38,6 % dos idosos asmáticos tinham a doença parcialmente controlada pelos critérios GINA. Como sintomas auto-relatados preponderam na pontuação da maioria dos instrumentos de avaliação de controle, há que se ressaltar a influência de elementos culturais, sociais e outros nas diferentes culturas. É provável que as diferenças nesses âmbitos sejam ainda mais relevantes ao se tratar de idosos. Uma hipótese para explicar a alta prevalência de bom controle clínico nos pacientes de nosso estudo é que no serviço terciário em que a maioria deles foi recrutada eles são atendidos por pneumologistas com maior experiência em acompanhamento de asmáticos. Ademais, estando em um hospital terciário é provável que haja mais cuidado com cada paciente individualmente, e o próprio paciente tende a se sentir mais cuidado, o que pode influenciar sua percepção de

sintomas e seu relato. Em seções subsequentes discutiremos as discrepâncias entre o controle clínico (amplamente baseado em auto-relato) e elementos objetivos.

A maioria dos participantes do nosso estudo (81,7%) não fazia uso correto dos dispositivos inalatórios, apresentando erros de execução em ao menos um dos passos do *check list* proposto. Em média, a amostra geral do nosso estudo apresentou 1,9 e 3,8 erros na avaliação de uso dos dispositivos de pó seco e inalador dosimetrado, respectivamente. Há evidências de longa data de que o uso de inalador dosimetrado é mais suscetível a erros do que o de inaladores de pó seco em pacientes asmáticos de todas as idades (COCHRANE et al., 2000).

Existem cerca de 40 *check lists* para avaliação de uso dos dispositivos inalatórios, e a forma de interpretar os resultados da aplicação deles varia consideravelmente de publicação para publicação (USMANI et al., 2018). Sabe-se, no entanto, que a presença de apenas um erro de execução já pode comprometer a liberação da dose correta de medicação e, conseqüentemente, o tratamento. Um estudo exemplar que aborda este aspecto foi realizado no Japão: Suenaga et al. (2021) observaram a técnica de uso de um dispositivo de pó seco (Turbuhaler®) por pacientes que o usavam cronicamente e testaram *in vitro* os efeitos de segurar o dispositivo em diferentes ângulos na fase de carregamento da dose. Um ângulo incorreto reduziu a dose carregada em 73,3% e em 76,9% a dose que efetivamente atingiria os pulmões.

Note-se que erros de técnica de uso de dispositivos não ocorrem apenas entre os idosos ou em países em desenvolvimento, como mostram vários estudos (VAN BEERENDONK et al., 1998; WESTERIK et al., 2016; MELANI et al., 2011; MOLIMARD et al., 2017; USMANI et al., 2018), mas há evidências de que o aumento na idade está associado a proporções crescentes desses erros (VAN BEERENDONK et al., 1998; BARBARA; KRITIKOS; BOSNIC-ANTICEVICH, 2017).

Há mais de 20 anos, van Beerendok et al. (1998) usaram *checklists* para avaliar técnica de uso de dispositivo inalatório de 316 pacientes asmáticos ou com DPOC em um centro holandês. Apenas 11,1% deles (35 pacientes) tinham uma técnica sem qualquer erro e os idosos incorriam em maior número de erros do que não-idosos (foram recrutados pacientes de 18 a 90 anos). Há evidências de que com

o passar dos anos e em países com diferentes culturas e status sócio-econômicos a situação ainda é semelhante. Um estudo unicêntrico desenvolvido na Turquia e publicado há 5 anos encontrou ao menos um erro de técnica inalatória em mais de 90% dos idosos recrutados (asmáticos e com DPOC) (TURAN, O; TURAN, PA; MIRICI, 2017). A grande proporção de indivíduos que com erros de técnica inalatória em nosso estudo é um primeiro elemento que chama a atenção diante de um bom controle clínico, de forma geral. Esse aparente paradoxo será abordado com mais detalhe adiante.

Em nossa amostra não encontramos correlação entre uso incorreto de dispositivos e triagem positiva para déficit cognitivo, o que seria razoável como hipótese para justificar a alta prevalência de erros de técnica. No estudo realizado na Turquia citado acima (e tratando os dados de forma diferente da nossa) os autores encontraram importante relação entre déficit cognitivo e número de erros de técnica de uso de dispositivos

Em nossa amostra geral, 44,4 % dos participantes apresentavam baixa adesão ao seu tratamento farmacológico, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A adesão ao tratamento com CI tende a ser baixa, sobretudo entre idosos: segundo Brooks et al. (2014), em seu estudo multicêntrico realizado nos EUA e que avaliou 328 idosos asmáticos, observou-se que apenas 40% faziam uso regular dessas medicações quando prescritas. Bozek e Jarzab (2010), ao avaliar 117 idosos asmáticos em um serviço de saúde polonês, observaram que apenas 9% dos participantes apresentavam alta adesão ao tratamento farmacológico para asma, segundo a escala de Morisky modificada. Esses autores apontam que seria mais confiável avaliar adesão por meio de diário eletrônico e não de questionários, sendo observado a partir de seus resultados que o sistema de diário eletrônico não apresentou correlação positiva com o MEEM. Janežič, Locatelli e Kos (2017) publicaram estudo que validava o uso da escala de Morisky para avaliar adesão ao tratamento da asma. A escala baseia-se em auto-relato, estando sua pontuação sujeita à influência de fatores culturais, do próprio status cognitivo (em geral, baixo nos indivíduos que recrutamos) e outros. Não encontramos publicações mostrando especificamente o desempenho da escala para idosos. Ainda assim, sendo um método amplamente usado e disponível, a proporção

substancial de adesão baixa e média que encontramos contrasta com o que se esperaria em indivíduos com bom controle da doença.

A baixa adesão ao tratamento farmacológico pode ser não-intencional: os idosos necessitam de capacidade cognitiva suficiente para aprender, planejar e usar as medicações inalatórias de forma correta (ALLEN; RAGAB, 2002), além de capacidade física adequada para produzir fluxo inspiratório suficiente para distribuição satisfatória de dose de medicação inalatória em vias aéreas inferiores (GILLMAN; DOUGLASS, 2012). A baixa adesão também pode ocorrer por limitações financeiras e físicas para a aquisição das medicações inalatórias. Boa parte das medicações tem custos comumente incompatíveis com o poder aquisitivo da maioria dos idosos do nosso país. A maioria dos indivíduos incluídos em nosso estudo tinha receitas e processos para liberação das medicações inalatórias pelo programa de medicação de alto custo do Sistema Único de Saúde (SUS), o que pode dirimir a dificuldade na obtenção. Isso não necessariamente resolve totalmente o problema, pois o idoso (mais do que o não-idoso) tende a ter mais dificuldades para se locomover até o local de entrega das medicações. Os efeitos colaterais relacionados ao tratamento farmacológico da asma são outra grande fonte de preocupação: Goeman et al. (2011), em seu estudo transversal realizado na Austrália envolvendo 193 asmáticos com mais de 55 anos de idade, observaram que 37% dos indivíduos apresentavam preocupação com os efeitos colaterais do tratamento farmacológico, enquanto 41% relataram experimentar efeitos colaterais devido ao uso de medicação para asma. Os principais efeitos colaterais relatados de beta-agonistas são tremor e taquicardia (BRAMAN, 1996); em relação aos CI, os principais são candidíase oral e rouquidão (GOEMAN et al., 2011). A avaliação do que o paciente entende sobre sua doença, sobre o uso da medicação, sobre o receio de efeitos colaterais é complexa e não foi abordada especificamente em nosso estudo. Um estudo transversal envolvendo 198 asmáticos (com 16 anos de idade ou mais) vivendo na Austrália abordou, com o auxílio de questionários específicos, o efeito das crenças e receios dos indivíduos em sua adesão auto-relatada a medicações inalatórias. Idade, hospitalizações nos últimos 2 anos por asma, receios e crenças quanto à doença e ao tratamento foram imputados como preditores de adesão auto-relatada (FOOT et al., 2019). Mais especificamente em asmáticos idosos, Bozek e Jarzab (2010) identificaram que declínio cognitivo e depressão foram os principais

fatores de risco para a baixa adesão ao tratamento farmacológico. Em nossos resultados não encontramos correlações relevantes entre declínio cognitivo e adesão.

Em suma, no que diz respeito a nossa amostra total, encontramos proporção razoável de pacientes com bom controle, embora a grande maioria usasse dispositivos de forma incorreta e a adesão fosse aquém da adequada. Vários estudos já mostraram que o uso incorreto de dispositivos pode gerar agravos de saúde em asma e DPOC em diferentes contextos (MELANI et al., 2011; WESTERIK et al., 2016; AL-JADAHLI et al., 2013; KOCKS et al., 2018), o que é o esperado e que não encontramos em nossa avaliação de controle de asma. A título de ilustração: Molimard et al. (2017), em um estudo francês envolvendo 2395 pacientes com DPOC (idade média: 65,4 anos), mostraram que os que usavam dispositivos incorretamente tinham *odds ratio* de 1,86 para exacerbações em relação aos que usavam corretamente. Apesar de se tratar de DPOC, os dispositivos são os mesmos usados para asma e tal estudo dá subsídio para inferir que existe um impacto do uso incorreto no grau de controle de doença. O uso de exacerbações como parâmetro de pior controle é confiável por ser menos dependente de subjetividade / percepção do paciente: se há exacerbação ele procura um serviço de saúde para tratamento e conta com as prescrições realizadas naquela ocasião. Em nosso estudo, o auto-relato em que se baseiam 6 dos 7 itens do ACQ-7 e a avaliação de controle pelos critérios do GINA dão margem a subjetividade; confrontar o obtido nesses *scores* com avaliações objetivas de função pulmonar é adequado.

5.3 PARÂMETROS ESPIROMÉTRICOS E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO

Contra-pondo-se aos dados referentes a controle clínico, observamos que parâmetros espirométricos usados para caracterizar distúrbios obstrutivos e gravidade da obstrução (VEF_1/CVF ; VEF_1 ; $FEF_{(25-75)}$; PFE) encontravam-se abaixo dos valores previstos, em média. A espirometria fornece dados objetivos sobre a função pulmonar, o que nos permite criar algumas hipóteses para a situação paradoxal: uma amostra com altas taxas de uso incorreto de dispositivos e de adesão aquém da desejada porém com bom controle clínico no geral. Uma das

possibilidades para essa divergência é o fato de que muitos idosos consideram a dispneia como sintoma intrínseco ao envelhecimento e podem optar por não a relatar durante os atendimentos. Goeman et al. (2007), em estudo australiano envolvendo 55 asmáticos com idade de 50 anos ou mais, observaram que indivíduos com asma há mais de 30 anos relatavam menos sintomas e melhor qualidade de vida independente da gravidade da asma. Asmáticos idosos também têm menor percepção de sintomas resultantes de broncoconstrição. Connolly et al. (1992), ao compararem 34 idosos (17 asmáticos e 17 não-asmáticos) com idade média de 68 anos com 33 jovens (16 asmáticos e 17 não-asmáticos) com idade média de 30 anos, observaram que os idosos asmáticos tinham menor percepção de sintomas em comparação com os asmáticos mais jovens durante teste provocativo com metacolina, mesmo com queda maior de VEF₁ (27,4% x 21,5%). Reforçando essa observação, Ekici et al. (2001), em estudo realizado na Turquia envolvendo 80 indivíduos com asma, observaram que, para um mesmo nível de broncoconstrição, asmáticos idosos pontuam menos na escala de dispneia de Borg quando comparados a asmáticos mais jovens. É importante considerar que a espirometria reflete apenas uma avaliação pontual e momentânea da função pulmonar de cada indivíduo, e pode ter seus resultados influenciados por grande gama de fatores como exacerbações recentes, piora dos sintomas relacionados a mudança de tempo, ou época do ano, condição clínica do indivíduo no dia do exame, etc. Para obter dados mais consistentes, usamos resultados de duas espirometrias realizadas em tempos diferentes, e os resultados de ambas foram bastante semelhantes. Assim, o paradoxo de pacientes com bom controle clínico em geral e uso inadequado de medicação inalatória pode ao menos parcialmente ser explicado por pouca percepção de sintomas. Do ponto de vista de prática clínica, nossos resultados e a literatura disponível até o momento apontam para que haja cautela ao considerar apenas critérios clínicos auto-relatados em asmáticos idosos quando da avaliação de controle da doença. Acreditamos que a associação de parâmetros mais objetivos como espirometria e frequência de exacerbações deve ser estimulada.

O grupo ALD apresentou valores de parâmetros espirométricos mais baixos do que o grupo AlnT, o que já pode ser tido como uma peculiaridade fenotípica. A definição do corte de idade para definir asma de início precoce ou tardio varia, assim como inclusão ou não de indivíduos com comorbidades em estudos (BRAMAN;

KAEMMERLEN; DAVIS, 1991; CASSINO et al., 2000; HERSCHER et al., 2017; LIU et al., 2020). Em um estudo com critérios de inclusão semelhantes aos nossos, Herscher et al. (2017) avaliaram 452 asmáticos idosos e também encontraram piores valores espirométricos naqueles com asma de longa duração do que nos com asma de início tardio. Semelhante ao que encontramos, naquele estudo não havia diferença de graus de controle da doença entre os grupos. Um recente estudo transversal chinês buscou analisar diferenças fenotípicas entre idosos com ALD e AInT. Diferentemente de nossos resultados, os autores encontraram valores espirométricos piores nos pacientes com AInT, mas critérios de seleção muito diferentes dificultam comparações. Aqueles pesquisadores incluíram pacientes com tabagismo atual e prévio (21,6% tinha diagnóstico de DPOC associado a asma, e essa prevalência era maior no grupo AInT do que no ALD) (LIU et al., 2020). Em nossa metodologia não incluímos tabagistas ou ex-tabagistas com carga tabágica > 10 anos-maço em prol de selecionar indivíduos sem outras doenças de via aérea. Isso é relevante pois as tentativas de se estabelecerem critérios diagnósticos de sobreposição asma-DPOC até o momento estão em aprimoramento (SIN et al., 2016; BONTEN et al., 2017; WOODRUFF et al., 2017). Usar critérios controversos poderia causar maior dificuldade em interpretar dados e tê-los evitado fornece a nosso estudo uma validade interna maior. Muitos dos estudos encontrados em nossa revisão bibliográfica também optam por excluir tabagistas e ex-tabagistas com carga tabágica relevante (BRAMAN; KAEMMERLEN; DAVIS, 1991; SPANEVELLO et al., 2000; HALDAR et al., 2008; BUSSE; MATHUR, 2010; MOORE et al., 2010; BAPTIST; ROSS; CLARK, 2013; BUSSE, et al., 2013; INOUE et al., 2014; BUSSE, et al., 2017; HERSCHER et al., 2017; BAPTIST et al., 2018).

Um dos primeiros estudos a abordar as diferenças entre asma de início tardio e asma de longa duração em idosos contava com apenas 12 e 13 indivíduos em cada grupo, respectivamente. Ainda assim, os pesquisadores também encontraram parâmetros espirométricos piores em asma de longa duração (BRAMAN; KAEMMERLEN; DAVIS, 1991). Publicado em 2000, um estudo envolvendo 75 idosos asmáticos também encontrou obstrução mais grave nos asmáticos com doença de longa duração (CASSINO et al., 2000). Os autores, no entanto, fazem inferências fisiopatológicas que extrapolam o que se pode dizer a partir dos resultados, principalmente no que diz respeito a assumir que há alterações

anatômicas de vias aéreas e que a obstrução é “irreversível” baseando-se apenas em parâmetros de função pulmonar em um momento único. À semelhança dos autores daquele estudo, podemos fazer hipóteses fisiopatológicas para justificar a espirometria pior em ALD: esse grupo pode ter mais remodelamento de vias aéreas, maior presença de bronquiectasias ou mesmo de alterações parenquimatosas. No entanto, esse aspecto foge ao escopo de nossa metodologia; há poucas publicações que o exploram até o momento (REED, 1999).

Sendo uma doença inflamatória crônica, a asma pode levar a uma perda lenta e progressiva de função pulmonar com o passar dos anos; assim, quanto maior a quantidade de anos vividos com a doença, maior a perda funcional esperada. Um grande estudo dinamarquês, envolvendo mais de 17 mil indivíduos acompanhados por um período de 15 anos, mostrou que a taxa de declínio anual de VEF₁ em asmáticos foi de 38 mL, e de 22 mL entre indivíduos saudáveis (LANGE et al., 1998). Independente da fisiopatologia, essa pode ser uma explicação para a obstrução mais grave no grupo ALD: ritmo acelerado de perda de função pulmonar por mais anos do que os do grupo AInT.

Os indivíduos do grupo ALD apresentaram valores espirométricos mais baixos que os indivíduos do grupo AInT mesmo sem diferenças em adesão ao tratamento, técnica inalatória ou sintomas. Podemos supor que aqueles com ALD devem receber especial atenção quanto à pouca percepção de sintomas: ao menos em nosso estudo, eles aparentemente “toleraram” obstruções mais graves sem que isso fosse revelado na forma de mau controle de sintomas.

5.4 PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E ATOPIA

Encontramos porcentagem alta de eosinófilos no escarro induzido na amostra total e em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. O limite superior da normalidade de eosinófilos no escarro em pessoas saudáveis é 2,2% (SPANVELLO et al., 2000) e nossa amostra total tinha, em média, 7,9%. No entanto, o desvio-padrão dessas medidas é muito grande, denotando uma grande dispersão das medidas ao redor da média.

Na amostra total, as porcentagens de indivíduos com perfil inflamatório eosinofílico, neutrofílico e paucigranulocítico foram idênticas e não encontramos diferença entre os grupos quanto a essas distribuições.

O reconhecimento de que a asma é uma doença heterogênea tem levado à classificação dos pacientes em fenótipos (determinados pela manifestação clínica) e endótipos (determinados pelo mecanismo fisiopatológico). Para isso, usam-se parâmetros como idade de início de sintomas, radiologia, espirometria, presença de atopia, celularidade no escarro induzido entre outros. Essas classificações podem auxiliar na determinação de prognóstico, em propostas de tratamento individualizado e no conhecimento de fisiopatologia (NAIR et al., 2012). A asma eosinofílica é a mais bem descrita, caracterizada por porcentagem de eosinófilos no escarro acima de 3%. Reconhecidamente, ela conta com boa resposta a corticosteroides, enquanto a neutrofílica geralmente tem maior resistência a eles. Mesmo que consideremos alta a porcentagem média de eosinófilos em nossa amostra total, ao classificar os pacientes de acordo com os fenótipos inflamatórios mais aceitos, a distribuição não aponta para predomínio de um fenótipo. Assim, nossa amostra contava com asmáticos idosos que, no geral, tinham bom controle clínico, espirometria alterada mas cujos perfis inflamatórios eram bastante heterogêneos.

As metodologias mais aceitas para determinar fenótipos são as que envolvem análises de *clusters* (agrupamento de indivíduos a depender de semelhanças e diferenças). Baptist *et al.* (2018) estudaram 180 asmáticos maiores de 55 anos (i.e. nem todos idosos) por essa modalidade de análise. Agruparam os voluntários em 4 *clusters* com as seguintes características:

- a) asma de início tardio; pouca prevalência de atopia; VEF₁ pré-broncodilatador de 67,5% do previsto em média;
- b) asma leve; 50% dos indivíduos com doença de início tardio; poucas comorbidades; VEF₁ pré-broncodilatador de 95,3% do previsto em média;
- c) asma de longa duração; alta prevalência de atopia; VEF₁ pré-broncodilatador de 69,8% do previsto em média;
- d) asma grave e com mau controle clínico; 40% dos indivíduos com asma de início tardio; VEF₁ pré-broncodilatador de 37,8% do previsto em média.

Se essa classificação for representativa, ela poderia explicar a heterogeneidade que encontramos nos perfis inflamatórios (não avaliados por Baptist et al.) de nossos voluntários. O fato de termos obtido porcentagens de cada tipo celular no escarro induzido com valores de desvio-padrão tão altos também pode refletir essa heterogeneidade. Em nossa revisão de literatura encontramos apenas mais um estudo com análise de *clusters* em asmáticos idosos. Tal estudo delimitou também 4 fenótipos, mas razoavelmente distintos do que Baptist et al. (2018) obtiveram (PARK et al., 2015). Certamente outros estudos gerariam grupos diferentes e serão necessárias mais evidências científicas antes de se assumir um agrupamento específico como o mais válido.

Também é preciso ter mais informações de boa qualidade para saber se agrupar asmáticos em fenótipos traria benefícios na prática clínica no caso dos idosos. Mesmo diante dessas incertezas, como temos evidências da literatura e de nossos resultados de que o idoso asmático tende à menor percepção de sintomas, ao uso incorreto de dispositivos e à baixa adesão ao tratamento, ter uma visão melhor da heterogeneidade de manifestações clínicas, espirométricas e fisiopatológicas pode auxiliar em tratamento individualizado potencialmente mais efetivo.

Uma divisão bem estabelecida como útil na prática clínica é entre asmáticos (idosos ou não) com asma alérgica e asma não-alérgica (AKHAR-GIBRILL et al., 2020). Embora a literatura seja escassa em informações relacionadas a atopia na população geriátrica, sabe-se que *prick tests* realizados em idosos com asma podem apresentar porcentagem variável de resultados positivos: de 8 a 12% (HANANIA et al., 2011). Alguns estudos mostraram prevalência decrescente de atopia com a idade: dentre eles, o maior estudo publicado envolvendo *prick test* (*National Health and Nutrition Examination Survey II* -NHANES II) incluiu 16.204 norte-americanos (asmáticos ou não). Seus resultados apontaram prevalência de testes positivos em 30% e 8% dos indivíduos com idade entre 12 e 24 anos e entre 65 e 74 anos, respectivamente (GERGEN; TURKELTAUB; KOVAR, 1987). Wüthrich et al. (1996) avaliaram 8344 pessoas (asmáticas ou não) e observaram que há uma redução de 21% na prevalência de *prick tests* positivos para cada 10 anos a mais de idade. Segundo a revisão de Ventura et al. (2015), o envelhecimento está associado a

alterações no sistema imunológico que contribuem para o declínio de sensibilização a alérgenos em idosos. Assim, alguns autores propõem que a patogênese da asma em idosos é tradicionalmente considerada como não-alérgica (SCICHILONE et al., 2010).

Vinte e oito a 74% dos idosos asmáticos têm sensibilização a pelo menos um alérgeno (BUSSE et al., 2013), e isso tem importância no manejo clínico desses pacientes: uma vez diagnosticada asma alérgica, os pacientes de qualquer idade podem se beneficiar de opções terapêuticas como medicações anti-IgE e imunoterapia (PLATTS MILLS; LEUNG; SCHATZ, 2007). A associação entre atopia e controle clínico da asma em idosos ainda não foi demonstrada até o momento (KAWAMATAWONG; SIRIPONGPUN; RERKPATTANAPIPAT, 2016).

Em nossa amostra havia mais indivíduos com *prick test* positivo no grupo ALD do que no AInT, mesmo tratando-se de grupos de indivíduos com idades semelhantes. Isso leva a crer que não apenas a idade do idoso asmático, mas o fato de ela ter se iniciado mais precocemente deve ser levado em consideração quando se estuda asma em idosos (e quando se cuida de asmáticos idosos). Nossos achados contrapõem-se à ideia bastante difundida de que asmáticos idosos devem ser tidos como não-atópicos, e mostram que a heteogeneidade fisiopatológica deve ser contemplada nessa população, à semelhança do que se faz com cada vez mais frequência com não-idosos. A real importância das exposições ambientais e alergias na fisiopatologia da AInT ainda é desconhecida; a menor prevalência de atopia neste grupo sugere que esse talvez não seja o principal mecanismo fisiopatológico (BOŽEK et al., 2013). Nos estudos transversais de Hsu et al. (2004), em que se avaliaram 176 asmáticos idosos chineses, e de Baptist, Ross e Clark (2013), envolvendo 70 idosos asmáticos norte-americanos, também foi observado que a atopia é mais prevalente em ALD do que em AInT. Agondi et al. (2018), ao avaliarem 243 idosos asmáticos brasileiros, observaram que quanto maior a idade de início dos sintomas de asma, menor a frequência de atopia. Os autores postulam que a imunossenescência esteja envolvida nessa menor prevalência, e que uso de anti-inflamatórios não esteroidais, infecção viral de vias aéreas superiores e outros estejam mais envolvidos na fisiopatologia da doença nesses pacientes.

O mesmo estudo mostrou que o grupo com maior proporção de atópicos não apresentava maior proporção de eosinófilos em sangue periférico. Em nosso estudo o grupo AInT tinha maior proporção de eosinófilos no sangue do que o ALD, levando-nos a crer que a porcentagem de eosinófilos no sangue pode não acompanhar / não ser bom marcador de atopia em idosos asmáticos. Algumas hipóteses que explicariam esse achado envolvem novamente a imunossenescência e sua influência em aspectos funcionais do eosinófilo. Os eosinófilos em idosos parecem ter funções efetoras alteradas e um papel menos importante na HRB (BUSSE; MATHUR, 2010). Mathur et al. (2008) estudaram eosinófilos de sangue periférico de 30 asmáticos e observaram que a desgranulação de eosinófilos estimulada por IL-5 *in vitro* foi significativamente menor no grupo com idade entre 55 e 80 anos do que no grupo com idade entre 20 e 40 anos, demonstrando mudança na atividade funcional de eosinófilos relacionada à idade do indivíduo. A escassez de informação sobre esse aspecto é relevante na prática clínica, em que cada vez mais eosinófilos no sangue são usados como indicadores de fisiopatologia da asma e, conseqüentemente, como marcadores para indicação de certos tipos de tratamento (tanto em asma quanto em DPOC) (GINA, 2021; GOLD, 2022).

6 CONCLUSÕES

Concluimos que, em uma amostra de idosos asmáticos, que contava com:

- predomínio de mulheres;
 - prevalência alta de triagem positiva para déficit cognitivo;
 - IMC acima do limite superior (em média);
 - tratamento prescrito de acordo com os passos 4 e 5 do GINA;
 - alta prevalência de uso incorreto de dispositivos inalatórios;
 - predomínio de adesão baixa ou média ao tratamento;
 - bom controle clínico, apesar de espirometrias com valores baixos, aqueles com ALD apresentavam:
 - maior prevalência de depressão auto-relatada;
 - valores mais baixos de parâmetros espirométricos;
 - maior prevalência de atopia;
 - menor proporção de eosinófilos no sangue periférico
- do que aqueles com AInT.

Isso nos leva a crer em uma heterogeneidade fisiopatológica e fenotípica entre os asmáticos idosos. Mais: a asma no idoso tem peculiaridades que podem fugir ao que é aceito genericamente para não-idosos. Alguns de nossos achados que subjazem a essas colocações: menor proporção de eosinófilos no sangue do grupo com mais atopia, discrepância entre controle clínico e espirometria e diferença de prevalência de atopia entre indivíduos com mesma idade porém início da doença em faixas etárias diversas.

REFERÊNCIAS¹

Abraham SN, Arock M. Mast cells and basophils in innate immunity. **Semin Immunol**. 1998 Oct;10(5):373-81. doi: 10.1006/smim.1998.0140. PMID: 9799712.

Active Ageing – A Police Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Ageing. Madrid, Spain, April, 2002. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>>. Acesso em 20 mar. 2020.

Agondi RC, Andrade MC, Takejima P, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Atopy Is Associated with Age at Asthma Onset in Elderly Patients. **J Allergy Clin Immunol Pract**. 2018 May-Jun;6(3):865-871. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.028. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29175370.

Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. **J Allergy Clin Immunol Pract**. 2020 Feb;8(2):429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 May;8(5):1779. PMID: 32037107; PMCID: PMC7569362.

Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, Halwani R, Al-Muhsen S. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. **Allergy Asthma Clin Immunol**. 2013 Mar 6;9(1):8. doi: 10.1186/1710-1492-9-8. PMID: 23510684; PMCID: PMC3605255.

Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. **Postgrad Med J**. 2002 Jan;78(915):37-9. doi: 10.1136/pmj.78.915.37. PMID: 11796871; PMCID: PMC1742227.

Annema JT, Sparrow D, O'Connor GT, Rijcken B, Koëter GH, Postma DS, Weiss ST. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men: the Normative Aging Study. **Eur Respir J**. 1995 Jan;8(1):62-9. doi: 10.1183/09031936.95.08010062. PMID: 7744195.

Banerji A, Clark S, Afilalo M, Blanda MP, Cydulka RK, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of acute asthma in younger versus older adults presenting to the emergency department. **J Am Geriatr Soc**. 2006 Jan;54(1):48-55. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00563.x. PMID: 16420197.

Baptist AP, Busse PJ. Asthma Over the Age of 65: All's Well That Ends Well. **J Allergy Clin Immunol Pract**. 2018 May-Jun;6(3):764-773. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.007. PMID: 29747982; PMCID: PMC5951417.

Baptist AP, Hao W, Karamched KR, Kaur B, Carpenter L, Song P XK. Distinct Asthma Phenotypes Among Older Adults with Asthma. **J Allergy Clin Immunol Pract**. 2018

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

Jan-Feb;6(1):244-249.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.010. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28757370; PMCID: PMC5897052.

Baptist AP, Nyenhuis S. Rhinitis in the Elderly. **Immunol Allergy Clin North Am.** 2016 May;36(2):343-57. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.010. Epub 2016 Mar 4. PMID: 27083107; PMCID: PMC4834138.

Baptist AP, Ross JA, Clark NM. Older adults with asthma: does age of asthma onset make a difference? **J Asthma.** 2013 Oct;50(8):836-41. doi: 10.3109/02770903.2013.816967. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23782329.

Barbara S, Kritikos V, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. **Eur Respir Rev.** 2017 Dec 6;26(146):170055. doi: 10.1183/16000617.0055-2017. PMID: 29212836.

Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. **Immunol Rev.** 2011 Jul;242(1):31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x. PMID: 21682737.

Barua P, O'Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights. **Drugs Aging.** 2005;22(12):1029-59. doi: 10.2165/00002512-200522120-00004. PMID: 16363886.

Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. Checklists for powder inhaler technique: a review and recommendations. **Respir Care.** 2014 Jul;59(7):1140-54. doi: 10.4187/respcare.02342. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24129338.

Battaglia S, Basile M, Spatafora M, Scichilone N. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? **Respiration.** 2015;89(5):383-9. doi: 10.1159/000375314. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25791779.

Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, Spatafora M, Scichilone N. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. **Drugs Aging.** 2014 Nov;31(11):787-96. doi: 10.1007/s40266-014-0213-1. Erratum in: *Drugs Aging.* 2015 Dec;32(12):1067-76. PMID: 25212953.

Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. **Chest.** 1997 Feb;111(2):303-10. doi: 10.1378/chest.111.2.303. PMID: 9041973.

Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. **Am J Respir Crit Care Med.** 2000 Feb;161(2 Pt 1):475-8. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9903097. PMID: 10673188.

Bonten TN, Kasteleyn MJ, de Mutsert R, Hiemstra PS, Rosendaal FR, Chavannes NH, Slats AM, Taube C. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. **Eur Respir J.** 2017 May 1;49(5):1602008. doi: 10.1183/13993003.02008-2016. PMID: 28461292.

Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. **Expert Rev Respir Med**. 2011 Jun;5(3):377-93. doi: 10.1586/ers.11.34. PMID: 21702660.

Boulet LP, Robitaille C, Deschesnes F, Villeneuve H, Boulay MÈ. Comparative Clinical, Physiological, and Inflammatory Characteristics of Elderly Subjects With or Without Asthma and Young Subjects With Asthma. **Chest**. 2017 Dec;152(6):1203-1213. doi: 10.1016/j.chest.2017.09.019. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28941741.

Boulet LP. Asthma and obesity. **Clin Exp Allergy**. 2013 Jan;43(1):8-21. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x. PMID: 23278876.

Bożek A, Filipowski M, Fischer A, Jarzab J. Characteristics of atopic bronchial asthma in seniors over 80 years of age. **Biomed Res Int**. 2013;2013:689782. doi: 10.1155/2013/689782. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23984398; PMCID: PMC3747429.

Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. **J Asthma**. 2010 Mar;47(2):162-5. doi: 10.3109/02770900903497204. PMID: 20170323.

Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in the elderly. A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. **Am Rev Respir Dis**. 1991 Feb;143(2):336-40. doi: 10.1164/ajrccm/143.2.336. PMID: 1990949.

Braman SS. Asthma in the Elderly. **Clin Geriatr Med**. 2017 Nov;33(4):523-537. doi: 10.1016/j.cger.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28991648.

Braman SS. Drug treatment of asthma in the elderly. **Drugs**. 1996 Mar;51(3):415-23. doi: 10.2165/00003495-199651030-00006. PMID: 8882379.

Brooks CR, Gibson PG, Douwes J, Van Dalen CJ, Simpson JL. Relationship between airway neutrophilia and ageing in asthmatics and non-asthmatics. **Respirology**. 2013 Jul;18(5):857-65. doi: 10.1111/resp.12079. PMID: 23490307.

Brooks TL, Leventhal H, Wolf MS, O'Connor R, Morillo J, Martynenko M, Wisnivesky JP, Federman AD. Strategies used by older adults with asthma for adherence to inhaled corticosteroids. **J Gen Intern Med**. 2014 Nov;29(11):1506-12. doi: 10.1007/s11606-014-2940-8. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092003; PMCID: PMC4238202.

Brown ES, Khan DA, Mahadi S. Psychiatric diagnoses in inner city outpatients with moderate to severe asthma. **Int J Psychiatry Med**. 2000;30(4):319-27. doi: 10.2190/7U7P-EJYL-5BKG-6106. PMID: 11308036.

Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**. 2003 Sep;61(3B):777-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014. Epub 2003 Oct 28. PMID: 14595482.

Busse PJ, Birmingham JM, Calatroni A, Manzi J, Goryachokovsky A, Fontela G, Federman AD, Wisnivesky JP. Effect of aging on sputum inflammation and asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1808-1818.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.015. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27725186; PMCID: PMC5385166.

Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Apr;110(4):247-52. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.016. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23535087; PMCID: PMC3612830.

Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):690-9; quiz 700-1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.011. PMID: 20920759; PMCID: PMC3297963.

Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M; BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):e1. PMID: 30416083.

Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):350-62. doi: 10.1056/NEJM200102013440507. PMID: 11172168.

Byers DE, Holtzman MJ. Alternatively activated macrophages and airway disease. *Chest*. 2011 Sep;140(3):768-774. doi: 10.1378/chest.10-2132. PMID: 21896520; PMCID: PMC3168852.

Cardoso, T. A. et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017; 43 (3); 163-168.

Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Kammerman S, Ciotoli C, Reibman J. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1423-8. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912140. PMID: 11029356.

Christensen K, Vaupel JW. Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors. *J Intern Med*. 1996 Dec;240(6):333-41. doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.d01-2853.x. PMID: 9010380.

Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000 Feb;117(2):542-50. doi: 10.1378/chest.117.2.542. PMID: 10669701.

Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nielson CP, Vestal RE. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. **Thorax**. 1992 Jun;47(6):410-3. doi: 10.1136/thx.47.6.410. PMID: 1496497; PMCID: PMC463802.

Creticos P, Knobil K, Edwards LD, Rickard KA, Dorinsky P. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2002 Apr;88(4):401-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62372-1. PMID: 11991558.

de Groot LC, Sette S, Zajkás G, Carbajal A, Amorim JA. Nutritional status: anthropometry. Euronut SENECA investigators. **Eur J Clin Nutr**. 1991 Dec;45 Suppl 3:31-42. PMID: 1809567.

Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. **J Immunol**. 1993 Jan 15;150(2):353-60. PMID: 8419468.

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. 20 ago. 2012. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

Diniz BSO, Volpe FM, Tavares AR. Nível educacional e idade no desempenho no Miniexame do Estado Mental em idosos residentes na comunidade. **Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)**. 2007;34(1):13-7.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2012. V. 38 (1) p. S1-S46.

Ducharme ME, Prince P, Hassan N, Nair P, Boulet LP. Expiratory flows and airway inflammation in elderly asthmatic patients. **Respir Med**. 2011 Sep;105(9):1284-9. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.006. Epub 2011 May 4. PMID: 21546232.

Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. **Allergy**. 2018 Feb;73(2):284-294. doi: 10.1111/all.13258. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28722758.

Ekici M, Apan A, Ekici A, Erdemoğlu AK. Perception of bronchoconstriction in elderly asthmatics. **J Asthma**. 2001 Dec;38(8):691-6. doi: 10.1081/jas-100107547. PMID: 11758898.

Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. **Chest**. 1999 Sep;116(3):603-13. doi: 10.1378/chest.116.3.603. PMID: 10492260.

Fahy JV, Locksley RM. The airway epithelium as a regulator of Th2 responses in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**. 2011 Aug 15;184(4):390-2. doi: 10.1164/rccm.201107-1258ED. PMID: 21844510.

Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. **Proc Am Thorac Soc**. 2009 May 1;6(3):256-9. doi: 10.1513/pats.200808-087RM. PMID: 19387026.

Foot H, La Caze A, Baker P, Cottrell N. Better understanding the influence and complexity of beliefs on medication adherence in asthma. **Patient Educ Couns**. 2019 Mar;102(3):564-570. doi: 10.1016/j.pec.2018.10.010. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30413309.

Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, Marazzini L, Olivieri D. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. **J Allergy Clin Immunol**. 1997 Jul;100(1):58-64. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70195-7. Erratum in: J Allergy Clin Immunol 1997 Nov;100(5):720. PMID: 9257788.

Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. **Ann N Y Acad Sci**. 2000 Jun;908:244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x. PMID: 10911963.

Freitas S, Simões MR. Teste do desenho do relógio: utilidade e validade como instrumento de rastreio cognitivo. **Psicol Educ Cult**. 2010;14(2):319-3

Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? **Front Immunol**. 2018 Jan 10;8:1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960. PMID: 29375577; PMCID: PMC5767595.

Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. **Nat Med**. 2012 May 4;18(5):693-704. doi: 10.1038/nm.2755. PMID: 22561833; PMCID: PMC3597223.

Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, Life P, Talabot D, Flores-Romo L, Thompson J, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. **Nature**. 1993 Sep 23;365(6444):340-3. doi: 10.1038/365340a0. PMID: 7690905.

Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, Zamel N. Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma. **Chest**. 2002 Mar;121(3):715-21. doi: 10.1378/chest.121.3.715. PMID: 11888951.

Gemicioglu B, Bayram H, Cimrin A, Abadoglu O, Cilli A, Uzaslan E, Gunen H, Akyildiz L, Suerdem M, Ozlu T, Misirligil Z. Asthma control and adherence in newly diagnosed young and elderly adult patients with asthma in Turkey. **J Asthma**. 2019 May;56(5):553-561. doi: 10.1080/02770903.2018.1471707. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29714602.

Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second

National Health and Nutrition Examination Survey. **J Allergy Clin Immunol**. 1987 Nov;80(5):669-79. doi: 10.1016/0091-6749(87)90286-7. PMID: 3680811.

Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. **Lancet**. 2010 Sep 4;376(9743):803-13. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61087-2. PMID: 20816547.

Gillman A, Douglass JA. Asthma in the elderly. **Asia Pac Allergy**. 2012 Apr;2(2):101-8. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.2.101. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22701859; PMCID: PMC3345322.

Global Health and Aging. Online Publication: World Health Organization and National Institute of Aging. 2015. Disponível em: <<https://www.who.int/ageing/publications/globalhealth>>. Acesso em 18 mar. 2020.

Global Initiative for Asthma (Gina). **Global strategy for asthma management and prevention**. 2017 Report. Disponível em: <<https://www.ginasthma.org>>. Acesso em 01 jul. 2017.

Global Initiative for Asthma (Gina). **Global strategy for asthma management and prevention**. 2021. Disponível em: <<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>>. Acesso em 28 fev. 2022.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2022. Disponível em <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2>. Acesso em 18 julho 2022.

Goeman DP, Jenkins CR, Crane MA, Bosnic-Anticevich SZ, Douglass JA. Unmet needs of older people with asthma: cross-sectional survey. **J Asthma**. 2011 Nov;48(9):865-75. doi: 10.3109/02770903.2011.616253. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21967616.

Goeman DP, O'Hehir RE, Jenkins C, Scharf SL, Douglass JA. 'You have to learn to live with it': a qualitative and quantitative study of older people with asthma. **Clin Respir J**. 2007 Dec;1(2):99-105. doi: 10.1111/j.1752-699X.2007.00033.x. PMID: 20298288.

González-Díaz SN, Villarreal-Gonzalez RV, Lira-Quezada CE, Guzman-Avilan RI. Outcome measures to be considered on asthma in elderly. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2019 Jun;19(3):209-215. doi: 10.1097/ACI.0000000000000525. PMID: 30747751.

Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. 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. doi: 10.1136/thorax.57.10.875. PMID: 12324674; PMCID: PMC1746199.

Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. **Drugs**

Aging. 2008;25(5):415-43. doi: 10.2165/00002512-200825050-00005. PMID: 18447405.

Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. **Am J Respir Crit Care Med**. 2008 Aug 1;178(3):218-224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC. Epub 2008 May 14. PMID: 18480428; PMCID: PMC3992366.

Han YY, Forno E, Celedón JC. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of U.S. Adults. **Am J Respir Crit Care Med**. 2020 Jan 15;201 (2):158-166. doi: 10.1164/rccm.201905-0996OC. PMID: 31525075; PMCID: PMC6961742.

Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, Falsey AR, Mathur SK, Ramsdell JW, Rogers L, Stempel DA, Lima JJ, Fish JE, Wilson SR, Boyd C, Patel KV, Irvin CG, Yawn BP, Halm EA, Wasserman SI, Sands MF, Ershler WB, Ledford DK; Asthma in Elderly workshop participants. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs--a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. **J Allergy Clin Immunol**. 2011 Sep;128 (3 Suppl):S4-24. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.048. PMID: 21872730; PMCID: PMC3164961.

Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. Microbes and mucosal immune responses in asthma. **Lancet**. 2013 Mar 9;381(9869):861-73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62202-8. PMID: 23428115.

Herscher ML, Wisnivesky JP, Busse PJ, Hanania NA, Sheng T, Wolf MS, Federman AD. Characteristics and outcomes of older adults with long-standing versus late-onset asthma. **J Asthma**. 2017 Apr;54(3):223-229. doi: 10.1080/02770903.2016.1211141. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27459257.

Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. **J Asthma Allergy**. 2018 Feb 9; 11: 19-27. doi: 10.2147/JAA.S125948. PMID: 29445292; PMCID: PMC5810515.

Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nat Med**. 2012 May 4;18 (5):673-83. doi: 10.1038/nm.2731. PMID: 22561831.

Hsu JY, King SL, Kuo BI, Chiang CD. Age of onset and the characteristics of asthma. **Respirology**. 2004 Aug;9(3):369-72. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00572.x. PMID: 15363010.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em 8 jun. 2020.

Inoue H, Niimi A, Takeda T, Matsumoto H, Ito I, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Tajiri T, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Chin K, Mishima M. Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2014 Nov;113(5):527-33. doi: 10.1016/j.anai.2014.08.002. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25216975.

James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, Musk AW. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. **Am J Respir Crit Care Med**. 2005 Jan 15; 171 (2):109-14. doi: 10.1164/rccm.200402-230OC. Epub 2004 Oct 14. PMID: 15486340.

Janežič A, Locatelli I, Kos M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. **PLoS One**. 2017 Nov 30;12 (11):e0187835. doi: 10.1371/journal.pone.0187835. PMID: 29190693; PMCID: PMC5708647.

Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. **Clin Chest Med**. 2005 Sep;26 (3):469-84, vi-vii. doi: 10.1016/j.ccm.2005.05.004. PMID: 16140139.

Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. **Nat Rev Immunol**. 2002 Oct;2(10):773-86. doi: 10.1038/nri914. PMID: 12360215.

Kawamatawong T, Siripongpun S, Rerkpattanapipat T. Role of eosinophilic inflammation and atopy in elderly asthmatic patients. **Asia Pac Allergy**. 2016 Jul;6(3):181-6. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.3.181. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27489791; PMCID: PMC4967619.

Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. **Annu Rev Immunol**. 1999;17:931-72. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.931. PMID: 10358778.

King MJ, Hanania NA. Asthma in the elderly: current knowledge and future directions. **Curr Opin Pulm Med**. 2010 Jan;16 (1):55-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e328333acb0. PMID: 19844181.

Kocks JWH, Chrystyn H, van der Palen J, Thomas M, Yates L, Landis SH, Driessen MT, Gokhale M, Sharma R, Molimard M. Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. **NPJ Prim Care Respir Med**. 2018 Nov 16;28(1):43. doi: 10.1038/s41533-018-0110-x. PMID: 30446655; PMCID: PMC6240098.

Korenblat PE, Kemp JP, Scherger JE, Minkwitz MC, Mezzanotte W. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma in the Accolate Clinical Experience and Pharmacoepidemiology Trial (ACCEPT). **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2000 Feb;84(2):217-25. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62759-7. PMID: 10719780.

Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**. 1996 Nov;154 (5):1505-10. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912772. PMID: 8912772.

Krauskopf KA, Sofianou A, Goel MS, Wolf MS, Wilson EA, Martynenko ME, Halm EA, Leventhal H, Feldman JM, Federman AD, Wisnivesky JP. Depressive symptoms,

low adherence, and poor asthma outcomes in the elderly. **J Asthma**. 2013 Apr;50 (3):260-6. doi: 10.3109/02770903.2012.757779. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23294120.

Kroegel C, Virchow JC Jr, Luttmann W, Walker C, Warner JA. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part I). **Eur Respir J**. 1994 Mar;7 (3):519-43. doi: 10.1183/09031936.94.07030519. PMID: 8013611.

Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, Ren X, Wang Y, Bernstein X, Li JT, Atabai K, Huang X, Sheppard D. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. **Nat Med**. 2012 Mar 4;18 (4):547-54. doi: 10.1038/nm.2684. PMID: 22388091; PMCID: PMC3321096.

Kurt OK, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary health effects of air pollution. **Curr Opin Pulm Med**. 2016 Mar;22 (2):138-43. doi: 10.1097/MCP.0000000000000248. PMID: 26761628; PMCID: PMC4776742.

Lacy P, Moqbel R. Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2001 Feb;1(1):79-84. doi: 10.1097/01.all.0000010989.39379.49. PMID: 11964674.

Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. **Nat Med**. 2012 May 4;18 (5):684-92. doi: 10.1038/nm.2737. PMID: 22561832.

Lambrecht BN. Allergen uptake and presentation by dendritic cells. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2001 Feb;1(1):51-9. doi: 10.1097/01.all.0000010985.57414.74. PMID: 11964670.

Lane SJ, Sousa AR and Lee TH. The role of the macrophage in asthma. **Allergy**. 1994; 49:201-209.

Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. **N Engl J Med**. 1998 Oct 22;339(17):1194-200. doi: 10.1056/NEJM199810223391703. PMID: 9780339.

Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2013 Feb;13(1):78-86. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6. PMID: 23222157.

Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. **J Bras Pneumol**. 2008 Oct;34(10):756-63. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132008001000002. PMID: 19009207.

Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. **Nat Immunol**. 2013 Jun;14(6):536-42. doi: 10.1038/ni.2617. Erratum in: *Nat Immunol*. 2014 Jan;15(1):109. PMID: 23685824.

- Lingner H, Ernst S, Großhennig A, Djahangiri N, Scheub D, Wittmann M, Schultz K. Asthma control and health-related quality of life one year after inpatient pulmonary rehabilitation: the ProKAR Study. **J Asthma**. 2015;52(6):614-21. doi: 10.3109/02770903.2014.996650. Epub 2015 Jul 7. PMID: 25494552.
- Liu QH, Kan X, Wang YB, Liu KX, Zeng D. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Asthma in Elderly Patients. **Biomed Res Int**. 2020 Jan 27;2020:2940296. doi: 10.1155/2020/2940296. PMID: 32090072; PMCID: PMC7014554.
- Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. **Nat Rev Immunol**. 2010 Dec;10(12):838-48. doi: 10.1038/nri2870. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21060320; PMCID: PMC3807783.
- Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. **Cell**. 2010 Mar 19;140(6):777-83. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.004. PMID: 20303868; PMCID: PMC3134388.
- Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. **Am J Respir Crit Care Med**. 2000 Jan;161(1):9-16. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9802048. PMID: 10619791.
- Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. **Clin Interv Aging**. 2013;8:1489-96. doi: 10.2147/CIA.S51152. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24235821; PMCID: PMC3825547.
- Lu Z, Chen L, Xu S, Bao Q, Ma Y, Guo L, Zhang S, Huang X, Cao C, Ruan L. Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2018 Mar;120(3):310-317.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.12.011. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jan;128(1):115. PMID: 29508718.
- Luoto JA, Elmståhl S, Wollmer P, Pihlsgård M. Incidence of airflow limitation in subjects 65-100 years of age. **Eur Respir J**. 2016 Feb;47(2):461-72. doi: 10.1183/13993003.00635-2015. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26677939; PMCID: PMC4733568.
- Marko M, Pawliczak R. Obesity and asthma: risk, control and treatment. **Postepy Dermatol Alergol**. 2018 Dec;35(6):563-571. doi: 10.5114/ada.2018.77607. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30618522; PMCID: PMC6320490.
- Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, Busse WW. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. **Chest**. 2008 Feb;133(2):412-9. doi: 10.1378/chest.07-2114. PMID: 18252914; PMCID: PMC2919352.
- Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. **J Asthma**. 2008 Apr;45(3):173-81. doi: 10.1080/02770900701247277. PMID: 18415822.

McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? **J Appl Physiol** (1985). 2003 Jul;95(1):426-34. doi: 10.1152/jappphysiol.00159.2003. PMID: 12794101.

Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. **Respir Med**. 2011 Jun;105(6):930-8. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.005. Epub 2011 Mar 2. Erratum in: *Respir Med*. 2012 May;106(5):757. DeIDonno, Mario [corrected to Del Donno, Mario]. PMID: 21367593.

Melo DM, Barbosa AJG. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciênc Saúde Coletiva**. 2015;20(12):3865-76.

Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chieco-Bianchi F, Costantino MT, Crivellaro MA, Guarnieri G, Scichilone N; ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. **Respir Med**. 2014 Aug;108(8):1091-9. doi: 10.1016/j.rmed.2014.05.016. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24958604.

Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. **Eur Respir J**. 2005 Jul;26(1):153-61. doi: 10.1183/09031936.05.00034505. PMID: 15994402.

Miller MR. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs. **Semin Respir Crit Care Med**. 2010 Oct;31(5):521-7. doi: 10.1055/s-0030-1265893. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20941653.

Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. **Int Forum Allergy Rhinol**. 2015 Sep;5 Suppl 1:S2-6. doi: 10.1002/alr.21609. PMID: 26335832.

Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional: Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros; 24 de janeiro, 2015. Disponível em:<<http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2015/01/asma-atinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>>. Acesso em 7 jun. 2018.

Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. **Nat Rev Drug Discov**. 2012 Oct;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794. PMID: 23023676.

Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. **J Allergy Clin Immunol**. 2004 Jan;113(1):101-8. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.041. PMID: 14713914.

Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Moore N, Girodet PO. Chronic obstructive pulmonary

disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. **Eur Respir J**. 2017 Feb 15;49(2):1601794. doi: 10.1183/13993003.01794-2016. PMID: 28182569.

Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. **J Allergy Clin Immunol**. 2014 Jun;133(6):1557-63.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24332216; PMCID: PMC4040309.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R Jr, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med**. 2010 Feb 15;181(4):315-23. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19892860; PMCID: PMC2822971.

Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, Liu X. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. **Vital Health Stat 3**. 2012 Nov;(35):1-58. PMID: 24252609.

Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, Scalia MR, Akinbami LJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. **MMWR Surveill Summ**. 2007 Oct 19;56(8):1-54. PMID: 17947969.

Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. **Curr Opin Pulm Med**. 2015 Jan;21(1):33-8. doi: 10.1097/MCP.000000000000120. PMID: 25415406.

Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. **Clin Chest Med**. 2012 Sep;33(3):445-57. doi: 10.1016/j.ccm.2012.05.003. Epub 2012 Jul 7. PMID: 22929094.

Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. **J Allergy Clin Immunol**. 2010 May;125(5):1163-5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.015. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20381851; PMCID: PMC3298970.

Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. **Immunol Rev**. 2011 Jul;242(1):10-30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x. PMID: 21682736; PMCID: PMC3151648.

O'Connor R, Wolf MS, Smith SG, Martynenko M, Vicencio DP, Sano M, Wisnivesky JP, Federman AD. Health literacy, cognitive function, proper use, and adherence to inhaled asthma controller medications among older adults with asthma. **Chest**. 2015

May;147(5):1307-1315. doi: 10.1378/chest.14-0914. PMID: 25275432; PMCID: PMC4420182.

Organization to the second United Nations World Assembly on Ageing. Madrid, Spain, April, 2002. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>>. Acesso em 20 mar. 2020.

Okoye IS, Wilson MS. CD4+ T helper 2 cells--microbial triggers, differentiation requirements and effector functions. **Immunology**. 2011 Dec;134(4):368-77. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03497.x. PMID: 22043920; PMCID: PMC3230791.

Panda A, Qian F, Mohanty S, van Duin D, Newman FK, Zhang L, Chen S, Towle V, Belshe RB, Fikrig E, Allore HG, Montgomery RR, Shaw AC. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. **J Immunol**. 2010 Mar 1;184(5):2518-27. doi: 10.4049/jimmunol.0901022. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20100933; PMCID: PMC3867271.

Park HW, Song WJ, Kim SH, Park HK, Kim SH, Kwon YE, Kwon HS, Kim TB, Chang YS, Cho YS, Lee BJ, Jee YK, Jang AS, Nahm DH, Park JW, Yoon HJ, Cho YJ, Choi BW, Moon HB, Cho SH. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2015 Jan;114(1):18-22. doi: 10.1016/j.anai.2014.09.020. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25455518.

Pasha MA, Sundquist B, Townley R. Asthma pathogenesis, diagnosis, and management in the elderly. **Allergy Asthma Proc**. 2017 May 1;38(3):184-191. doi: 10.2500/aap.2017.38.4048. PMID: 28441988.

Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Síntese de Indicadores 2002/IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento - Rio de Janeiro: IBGE, 2003, 203 p

Pignatti P, Ragnoli B, Radaeli A, Moscato G, Malerba M. Age-related increase of airway neutrophils in older healthy nonsmoking subjects. **Rejuvenation Res**. 2011 Aug;14(4):365-70. doi: 10.1089/rej.2010.1150. Epub 2011 May 19. PMID: 21595513.

Platts-Mills T, Leung DY, Schatz M. The role of allergens in asthma. **Am Fam Physician**. 2007 Sep 1;76(5):675-80. PMID: 17894137.

Polivka BJ, Folz R, Myers J, Barnett R, Antimisiaris D, Jorayeva A, Beatty B. Identifying phenotypes and factors impacting outcomes in older adults with asthma: A research protocol and recruitment results. **Res Nurs Health**. 2018 Aug;41(4):336-345. doi: 10.1002/nur.21880. PMID: 30357896; PMCID: PMC6205730.

PROJEÇÃO da população do Brasil e das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>> Acesso em 5 jun 2019.

Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. **Trends Immunol**. 2017 Dec;38(12):942-954. doi: 10.1016/j.it.2017.07.003. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784414; PMCID: PMC5711587.

Ray M, Sano M, Wisnivesky JP, Wolf MS, Federman AD. Asthma control and cognitive function in a cohort of elderly adults. **J Am Geriatr Soc**. 2015 Apr;63(4):684-91. doi: 10.1111/jgs.13350. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25854286; PMCID: PMC4406794.

Reed CE. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. **J Allergy Clin Immunol**. 1999 Apr;103(4):539-47. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70221-6. PMID: 10199998.

Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. **N Engl J Med**. 1992 Jan 30;326(5):298-304. doi: 10.1056/NEJM199201303260504. PMID: 1530827.

Saldías Peñafiel F, Salinas Rossel G, Cortés Meza J, Farías Nesvadba D, Peñaloza Tapia A, Aguirre Mardones C, Díaz Patiño O. Rendimiento de los cuestionarios de sueño en la pesquisa de pacientes adultos con síndrome de apnea obstructiva del sueño según sexo [Gender differences in clinical features and performance of sleep questionnaires in adults with obstructive sleep apnea syndrome]. **Rev Med Chil**. 2019 Oct;147(10):1291-1302. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872019001001291. PMID: 32186637.

Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, Hoppin JA, Rose KM, Liu AH, Gergen PJ, Mitchell HE, Zeldin DC. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. **J Allergy Clin Immunol**. 2014 Aug;134(2):350-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071. Epub 2014 Feb 9. PMID: 24522093; PMCID: PMC4119838.

Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases. **Pharmacol Ther**. 2015 Jun;150:94-108. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.007. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25595323; PMCID: PMC4523383.

Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, Sajjan S, Allen-Ramey F, Camargo CA Jr. Prospective Study on the Relationship of Obesity to Asthma Impairment and Risk. **J Allergy Clin Immunol Pract**. 2015 Jul-Aug;3(4):560-5.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.03.017. Epub 2015 May 11. PMID: 25975622.

Scichilone N, Augugliaro G, Toggias A, Bellia V. Should atopy be assessed in elderly patients with respiratory symptoms suggestive of asthma? **Expert Rev Respir Med**. 2010 Oct;4(5):585-91. doi: 10.1586/ers.10.55. PMID: 20923338.

Scichilone N, Messina M, Battaglia S, Catalano F, Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. **Eur Respir J**. 2005 Feb;25(2):364-75. doi: 10.1183/09031936.05.00080204. PMID: 15684304.

Senhorini A, Ferreira DS, Shiang C, Silva LF, Dolhnikoff M, Gelb AF, Mauad T. Airway dimensions in fatal asthma and fatal COPD: overlap in older patients. **COPD**. 2013 Jun;10(3):348-56. doi: 10.3109/15412555.2012.752806. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23537051.

Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. **Clin Interv Aging**. 2006;1(3):253-60. doi: 10.2147/cia.2006.1.3.253. PMID: 18046878; PMCID: PMC2695176.

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? **Int J Geriatr Psychiatry**. 2000 Jun;15(6):548-61. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u. PMID: 10861923.

Silva ECF, Dias GA. Patogenia da asma; The Pathogenesis of asthma. **Revista HUPE**. 2013; 12 (2): 31-40.

Simões, CC da S. Relações entre as Alterações Históricas na Dinâmica Demográfica Brasileira e os Impactos Decorrentes do Processo de Envelhecimento da População. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2016. 116p. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98579.pdf>> Acesso em: 20 mar. 2019.

Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. **Respirology**. 2006 Jan;11(1):54-61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x. PMID: 16423202.

Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, Leung JM, Nakano Y, Park HY, Wark PA, Wechsler ME. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. **Eur Respir J**. 2016 Sep;48(3):664-73. doi: 10.1183/13993003.00436-2016. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338195.

Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. **Eur Respir J**. 2001 Mar;17(3):380-5. doi: 10.1183/09031936.01.17303800. PMID: 11405515.

Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2011 Oct;11(5):393-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834a955a. PMID: 21841473.

Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. **Allergy**. 1989;44(s10):11-59. PMID: 2683837.

Skloot GS, Busse PJ, Braman SS, Kovacs EJ, Dixon AE, Vaz Fragoso CA, Scichilone N, Prakash YS, Pabelick CM, Mathur SK, Hanania NA, Moore WC, Gibson PG, Zieman S, Ragless BB; ATS ad hoc Committee on Asthma in the Elderly. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Evaluation and Management of Asthma in the Elderly. **Ann Am Thorac Soc**. 2016 Nov;13(11):2064-2077. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-658ST. PMID: 27831798; PMCID: PMC5466180.

Slavin RG. Asthma in the elderly: do they need an allergy evaluation? **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2001 May;86(5):492-3. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62895-5. PMID: 11379800.

Sofianou A, Martynenko M, Wolf MS, Wisnivesky JP, Krauskopf K, Wilson EA, Goel MS, Leventhal H, Halm EA, Federman AD. Asthma beliefs are associated with medication adherence in older asthmatics. **J Gen Intern Med**. 2013 Jan;28(1):67-73. doi: 10.1007/s11606-012-2160-z. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22878848; PMCID: PMC3539042.

Solis OL, Khan DA, Brown ES. Age at onset of major depression in inner-city adults with asthma. **Psychosomatics**. 2006 Jul-Aug;47(4):330-2. doi: 10.1176/appi.psy.47.4.330. PMID: 16844892.

Song WJ, Sintobin I, Sohn KH, Kang MG, Park HK, Jo EJ, Lee SE, Yang MS, Kim SH, Park HK, Kwon YE, Kim TB, Kim SH, Park HW, Chang YS, Lee BJ, Jee YK, Choi BW, Bachert C, Cho SH. Staphylococcal enterotoxin IgE sensitization in late-onset severe eosinophilic asthma in the elderly. **Clin Exp Allergy**. 2016 Mar;46(3):411-21. doi: 10.1111/cea.12652. PMID: 26436720.

Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, Pedone C, Antonelli-Incalzi R, Sherrill D, Bellia V. Diagnosis of airway obstruction in the elderly: contribution of the SARA study. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2012;7:389-95. doi: 10.2147/COPD.S31630. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22848152; PMCID: PMC3402059.

Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, Bianchi A, Michetti G. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. **Am J Respir Crit Care Med**. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1172-4. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9908057. PMID: 10988149.

Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. **Am J Med**. 2009 Jan;122(1):6-11. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.022. PMID: 19114162.

Suenaga K, Hira D, Ishido E, Koide H, Ueshima S, Okuda T, Yamaguchi M, Morita SY, Okamoto H, Okano T, Nakano Y, Terada T, Kakumoto M. Incorrect Holding Angle of Dry Powder Inhaler during the Drug-Loading Step Significantly Decreases Output Efficiency. **Biol Pharm Bull**. 2021;44(6):822-829. doi: 10.1248/bpb.b21-00009. PMID: 34078814.

Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. **Nature**. 1993 Dec 2;366(6454):421-8. doi: 10.1038/366421a0. PMID: 8247150.

Talreja N, Baptist AP. Effect of age on asthma control: results from the National Asthma Survey. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2011 Jan;106(1):24-9. doi: 10.1016/j.anai.2010.10.017. PMID: 21195941.

Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE, et al. Asthma Control and Its Relationship with Obstructive Sleep Apnea (OSA) in Older Adults. **Sleep Disorders**. 2013 ;2013:251567. DOI: 10.1155/2013/251567. PMID: 24307949; PMCID: PMC3836422.

Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. **N Engl J Med**. 2015 Jul 9;373(2):163-72. doi: 10.1056/NEJMra1409760. PMID: 26154789.

Turan O, Turan PA, Mirici A. Parameters affecting inhalation therapy adherence in elderly patients with chronic obstructive lung disease and asthma. **Geriatr Gerontol Int**. 2017 Jun;17(6):999-1005. doi: 10.1111/ggi.12823. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27426234.

Ulrik CS. Late-Onset Asthma: A Diagnostic and Management Challenge. **Drugs Aging**. 2017 Mar;34(3):157-162. doi: 10.1007/s40266-017-0437-y. PMID: 28164255.

United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP .241. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf>. Acesso em 12 jun 2019.

Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, Dekhuijzen R. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. **Respir Res**. 2018 Jan 16;19(1):10. doi: 10.1186/s12931-017-0710-y. PMID: 29338792; PMCID: PMC5771074.

Vale-Pereira S, Todo-Bom A, Geraldés L, Schmidt-Weber C, Akdis CA, Mota-Pinto A. FoxP3, GATA-3 and T-bet expression in elderly asthma. **Clin Exp Allergy**. 2011 Apr;41(4):490-6. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03640.x. Epub 2010 Nov 28. PMID: 21114556.

van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. **J Asthma**. 1998;35(3):273-9. doi: 10.3109/02770909809068218. PMID: 9661680.

Vaz Fragoso CA, Gill TM. Respiratory impairment and the aging lung: a novel paradigm for assessing pulmonary function. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2012 Mar;67(3):264-75. doi: 10.1093/gerona/glr198. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22138206; PMCID: PMC3297762.

Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, Casaburi R, Jensen RL, MacIntyre N, Gill TM, Yaggi HK, Concato J. Phenotype of normal spirometry in an aging population. **Am J Respir Crit Care Med**. 2015 Oct 1;192(7):817-25. doi: 10.1164/rccm.201503-0463OC. PMID: 26114439; PMCID: PMC4613896.

Ventura MT, Scichilone N, Gelardi M, Patella V, Ridolo E. Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. **Expert Rev Clin Immunol**. 2015;11(11):1219-28. doi: 10.1586/1744666X.2015.1081564. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26483075.

Veras, RP. País jovem com cabelos brancos: a saúde do idoso no Brasil. Rio de Janeiro. Releume Dumará/UERJ, 1994. 224p.

Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 2. Functional aspects. **Chest**. 1992 Mar;101(3):800-9. doi: 10.1378/chest.101.3.800. PMID: 1541149.

Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, Bush A, Chung KF, Cookson WO, Strachan DP, Heaney L, Al-Momani BA, Mansur AH, Manney S, Thomson NC, Chaudhuri R, Brightling CE, Bafadhel M, Singapuri A, Niven R, Simpson A, Holloway JW, Howarth PH, Hui J, Musk AW, James AL; Australian Asthma Genetics Consortium, Brown MA, Baltic S, Ferreira MA, Thompson PJ, Tobin MD, Sayers I, Hall IP. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. **Thorax**. 2012 Sep;67(9):762-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201262. Epub 2012 May 5. PMID: 22561531.

Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. **Curr Allergy Asthma Rep**. 2011 Oct;11(5):388-94. doi: 10.1007/s11882-011-0210-y. PMID: 21773747; PMCID: PMC4115366.

Wardzyńska A, Kubsik B, Kowalski ML. Comorbidities in elderly patients with asthma: Association with control of the disease and concomitant treatment. **Geriatr Gerontol Int**. 2015 Jul;15(7):902-9. doi: 10.1111/ggi.12367. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25243580.

Wasserman SI. Mast cells and airway inflammation in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**. 1994 Nov;150(5 Pt 2):S39-41. doi: 10.1164/ajrccm/150.5_Pt_2.S39. PMID: 7952590.

Westerik JA, Carter V, Chrystyn H, Burden A, Thompson SL, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Haughney J, Roche N, Lavorini F, Papi A, Infantino A, Roman-Rodriguez M, Bosnic-Anticevich S, Lisspers K, Stållberg B, Henrichsen SH, van der Molen T, Hutton C, Price DB. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. **J Asthma**. 2016;53(3):321-9. doi: 10.3109/02770903.2015.1099160. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26810934; PMCID: PMC4819842.

Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. **J Asthma Allergy**. 2014 Sep 4;7:123-30. doi: 10.2147/JAA.S52387. PMID: 25214796; PMCID: PMC4159398.

WHO Consultation on Obesity (1997: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases & World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. (1998). Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. World Health Organization. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>>. Acesso em 23 mar.2020.

Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. **Chest**. 2012 Jul;142(1):86-93. doi: 10.1378/chest.11-1838. PMID: 22345378.

Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, Segal M, Fahy JV. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. **J Allergy Clin Immunol**. 2001 Nov;108(5):753-8. doi: 10.1067/mai.2001.119411. PMID: 11692100.

Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC, Brightling C, Burchard EG, Christenson SA, Han MK, Holtzman MJ, Kraft M, Lynch DA, Martinez FD, Reddel HK, Sin DD, Washko GR, Wenzel SE, Punturieri A, Freemer MM, Wise RA. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report. **Am J Respir Crit Care Med**. 2017 Aug 1;196(3):375-381. doi: 10.1164/rccm.201705-0973WS. PMID: 28636425; PMCID: PMC5549872.

World Health Organization. **Chronic respiratory diseases: Asthma**. Disponível em: <<https://www.who.int/respiratory/asthma/en/>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization;1998 (Technical Report Series, No. 894).

Wüthrich B, Schindler C, Medici TC, Zellweger JP, Leuenberger P. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) Team. **Int Arch Allergy Immunol**. 1996 Dec;111(4):396-402. doi: 10.1159/000237398. PMID: 8957114.

Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Schindler C, Imboden M, Bircher A, Zemp E, Probst-Hensch N. Prevalence of atopy and respiratory allergic diseases in the elderly SAPALDIA population. **Int Arch Allergy Immunol**. 2013;162(2):143-8. doi: 10.1159/000351416. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23921456.

Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, Peters S, Niimi A, Ledford DK, Katial R, Fabbri LM, Celedón JC, Canonica GW, Busse P, Boulet LP, Baena-Cagnani CE, Hamid Q, Bachert C, Pawankar R, Holgate ST.

Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. **World Allergy Organ J.** 2014 May 30;7(1):8. doi: 10.1186/1939-4551-7-8. PMID: 25152804; PMCID: PMC4137434.

Yáñez A, Soria M, De Barayazarra S, Recuero N, Rovira F, Jares E, Stok AM, Nemirovsky S, Bueno C. Clinical characteristics and comorbidities of elderly asthmatics who attend allergy clinics. **Asthma Res Pract.** 2018 Apr 23;4:5. doi: 10.1186/s40733-018-0041-x. PMID: 29713490; PMCID: PMC5911961.

Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. **J Leukoc Biol.** 2012 Apr;91(4):557-69. doi: 10.1189/jlb.0711357. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22293472.

Zhang S, Li G, Tian L, Guo Q, Pan X. Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: A systematic review and meta-analysis. **Environ Res.** 2016 Jul;148:15-23. doi: 10.1016/j.envres.2016.03.008. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26995350.

ANEXOS

ANEXO A - Mini exame do estado mental

Orientação

Temporal

Hora / dia / da semana / mês / ano 5

Espacial

Local / andar / cidade / bairro / estado 5

Registro

Repetir mesa, relógio, caneta 3

Cálculo

(100-7) (93-7) (86-7) (79-7) (72-7) 5

Alternativa: "Solettrar a palavra MUNDO de trás para frente"

Memória recente

Repetir as 3 palavras do item registro 3

Linguagem

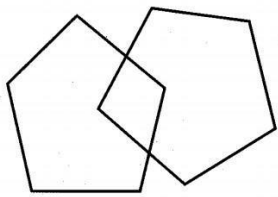
Numerar 2 objetos: relógio e caneta 2

Repetir: "Nem lá, nem ali, nem cá" 1

Comando de 3 estágios: "Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e a coloque sobre a mesa" 3

Escrever uma frase completa 1

Copiar o diagrama 1



Ler e executar: FECHER OS OLHOS

1

ANEXO B - Teste do relógio

Pontuação:

Relógio e números estão corretos	6 – 10 pontos
Tudo está correto	10
Leve desordem nos ponteiros (exemplo: ponteiro das horas sobre o 2)	9
Desordem nos ponteiros mais acentuada (exemplo: apontando 2h20min)	8
Ponteiros completamente errados	7
Uso inapropriado (exemplo: marcação tipo digital ou círculos envolvendo números)	6
Relógio e números estão incorretos	1 – 5 pontos
Números em ordem inversa, ou concentrados em alguma parte do relógio	5
Números faltando ou situados fora dos limites do relógio	4
Números e relógio não conectados; ausência de ponteiros	3
Alguma evidência de ter entendido as instruções, mas pouca semelhança com relógio	2
Não tentou ou não conseguiu representar um relógio	1

Interpretação:

- pontuação < 6: desempenho muito ruim
- pontuação entre 6 e 8: desempenho ruim
- pontuação 9 ou 10: desempenho normal

ANEXO C – *Asthma control questionnaire* - 7

1 - Nos últimos sete dias, quão frequentemente você 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 à asma

2 - Nos últimos sete dias, quão ruins foram seus sintomas da asma quando você acordou pela manhã?

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

3 - Nos últimos sete dias, quão limitada você tem estado em suas atividades por causa da asma?

- 0 Nada limitada
- 1 Muito pouco limitada
- 2 pouco limitada
- 3 moderadamente limitada
- 4 Muito limitada

5 Extremamente limitada

6 Totalmente limitada

4 - Nos últimos sete dias, 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 - Nos 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 - Nos últimos 7 dias, quantos jatos de broncodilatador (Salbutamol, Aerodini, Aerolin) você usou cada dia?

0) Nenhuma

1) 1 – 2 jatos na maioria dos dias

2) 3 – 4 jatos na maioria dos dias

3) 5 – 8 jatos na maioria dos dias

- 4) 9 – 12 jatos na maioria dos dias
- 5) 13 – 16 jatos na maioria dos dias
- 6) Mais de 16 jatos na maioria dos dias

7 – VEF1 pré-broncodilatador (VEF1 % do previsto):

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

ANEXO D - Itens do *checklist* padronizado para inaladores da Fundação Holandesa de Asma

INALADOR DE PÓ SECO	INALADOR DOSIMETRADO
1. Prepare o inalador antes do uso	1. Agite o inalador
2. Mantenha o inalador na horizontal	2. Remova a tampa protetora
3. Expire até o volume residual	3. Segure o inalador na vertical
4. Posicione o inalador entre os lábios e os dentes	4. Expire até o volume residual
5. Inspire com força e profundamente	5. Posicione o inalador entre os lábios e os dentes
6. Retire o inalador da boca	6. Inspire lentamente e acione simultaneamente o inalador
7. Prenda a respiração por 5 segundos	7. Continue a inspiração de forma lenta e profunda
8. Expire e repita a partir do item 3	8. Retire o inalador da boca e prenda a respiração por 5-10 segundos

ANEXO E - *Morisky medication adherence scale 8*

1 – Você às vezes esquece de usar os seus remédios?

2 – Nas 2 últimas semanas, houve algum dia em que você não usou os seus remédios?

3 – Você já parou de usar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os usava?

4 – Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos?

5 – Você usou seus medicamentos ontem?

6 – Quando sente que sua doença está controlada, você às vezes para de usar seus medicamentos?

7 – Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento?

8 – Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de usar os seus remédios?

Nunca	1,0
Quase nunca	0,75
Às vezes	0,5
Frequentemente	0,25
Sempre	0

Alta adesão: ≥ 8 pontos

Média adesão: 7 pontos

Baixa adesão: ≤ 6 pontos

APÊNDICES

APÊNDICE A - Correlações entre parâmetros espirométricos e pontuação MEEM (espirometria 1)

Parâmetro espirométrico	Pearson	Spearman
CVF pré-BD (L)	-0,012	0,019
CVF pré-BD (%)	-0,064	0,019
CVF pós-BD (L)	-0,0004	0,019
CVF pós-BD (%)	-0,048	-0,008
VEF ₁ pré-BD (L)	-0,03	-0,022
VEF ₁ pré-BD (%)	-0,091	-0,071
VEF ₁ pós-BD (L)	-0,017	-0,013
VEF ₁ pós-BD (%)	-0,065	-0,035
VEF ₁ /CVF pré-BD	-0,07	-0,052
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	-0,074	-0,064
VEF ₁ /CVF pós-BD	-0,037	-0,063
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	-0,05	-0,067
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (L/s)	-0,066	-0,071
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (%)	-0,11	-0,1
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (L/s)	0,0062	-0,011
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (%)	-0,028	-0,026

Espirometria 1: primeira espirometria registrada em prontuário eletrônico; MEEM: miniexame do estado mental; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; FEF₍₂₅₋₇₅₎: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF; BD: broncodilatador.

APÊNDICE B - Correlações entre parâmetros espirométricos e pontuação MEEM (espirometria 2)

Parâmetro espirométrico	Pearson	Spearman
CVF pré-BD (L)	-0,00056	-0,09
CVF pré-BD (%)	-0,049	-0,055
CVF pós-BD (L)	0,029	-0,043
CVF pós-BD (%)	-0,015	-0,0043
VEF ₁ pré-BD (L)	0,016	-0,033
VEF ₁ pré-BD (%)	-0,05	-0,062
VEF ₁ pós-BD (L)	-0,022	-0,068
VEF ₁ pós-BD (%)	-0,055	-0,063
VEF ₁ /CVF pré-BD	-0,02	0,022
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	-0,013	0,025

VEF ₁ /CVF pós-BD	-0,062	-0,039
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	-0,062	-0,048
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (L/s)	-0,021	-0,01
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (%)	-0,014	0,00024
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (L/s)	-0,097	-0,065
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (%)	-0,097	-0,051

Espirometria 2: espirometria realizada no mesmo dia da avaliação clínica pelo pesquisador; MMEM: miniexame do estado mental; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; FEF₍₂₅₋₇₅₎: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF; BD: broncodilatador.

APÊNDICE C - Correlações entre parâmetros inflamatórios e pontuação MEEM

Parâmetro inflamatório	Pearson	Spearman
Escarro induzido		
% Macrófagos	-0,016	-0,011
% Neutrófilos	-0,11	-0,069
% Linfócitos	0,083	0,068
% Eosinófilos	0,13	0,14
Eosinófilos – sangue periférico		
Número absoluto (células/ μ l)	0,029	0,12
Porcentagem	-0,045	0,089
Proteína C reativa – sangue		
PCR (mg/dl)	0,15	0,12

MMEM: miniexame do estado mental; PCR: proteína C reativa.

APÊNDICE D - Correlações entre parâmetros espirométricos e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (pó seco) - Espirometria 1

Parâmetro espirométrico	Pearson	Spearman
CVF pré-BD (L)	0,29	0,24
CVF pré-BD (%)	0,13	0,097
CVF pós-BD (L)	0,33	0,26
CVF pós-BD (%)	0,13	0,11
VEF ₁ pré-BD (L)	0,16	0,13
VEF ₁ pré-BD (%)	-0,026	-0,034

VEF ₁ pós-BD (L)	0,18	0,12
VEF ₁ pós-BD (%)	-0,026	-0,066
VEF ₁ /CVF pré-BD	-0,24	-0,16
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	-0,23	-0,16
VEF ₁ /CVF pós-BD	-0,17	-0,14
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	-0,17	-0,16
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (L/s)	-0,14	-0,097
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (%)	-0,21	-0,17
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (L/s)	-0,052	-0,034
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (%)	-0,17	-0,17

Espirometria 1: primeira espirometria registrada em prontuário eletrônico; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; FEF₍₂₅₋₇₅₎: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF; BD: broncodilatador.

APÊNDICE E - Correlações entre parâmetros espirométricos e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (pó seco) - Espirometria 2

Parâmetro espirométrico	Pearson	Spearman
CVF pré-BD (L)	0,24	0,19
CVF pré-BD (%)	0,1	0,088
CVF pós-BD (L)	0,19	0,14
CVF pós-BD (%)	0,031	0,031
VEF ₁ pré-BD (L)	0,11	0,14
VEF ₁ pré-BD (%)	-0,014	-0,033
VEF ₁ pós-BD (L)	0,07	0,084
VEF ₁ pós-BD (%)	-0,057	-0,076
VEF ₁ /CVF pré-BD	-0,096	-0,11
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	-0,1	-0,12
VEF ₁ /CVF pós-BD	-0,11	-0,11
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	-0,11	-0,11
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (L/s)	-0,07	-0,057
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pré-BD (%)	-0,12	-0,11
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (L/s)	-0,097	-0,07
FEF ₍₂₅₋₇₅₎ pós-BD (%)	-0,14	-0,12

Espirometria 2: espirometria realizada no mesmo dia da avaliação clínica pelo pesquisador; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; FEF₍₂₅₋₇₅₎: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF; BD: broncodilatador.

APÊNDICE F - Correlações entre parâmetros inflamatórios e pontuação na avaliação da técnica de uso de dispositivo inalatório (pó seco)

Parâmetro inflamatório	Pearson	Spearman
Escarro induzido		
% Macrófagos	-0,04	-0,0025
% Neutrófilos	-0,067	-0,048
% Linfócitos	0,036	0,051
% Eosinófilos	0,12	0,11
Eosinófilos – sangue periférico		
Número absoluto (células/ μ l)	0,071	0,084
Porcentagem	0,12	0,13
Proteína C reativa – sangue		
PCR (mg/dl)	-0,11	-0,089

PCR: proteína C reativa.



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÕES DE ASPECTOS CLÍNICOS, FUNCIONAIS E INFLAMATÓRIOS ENTRE ASMÁTICOS IDOSOS COM ASMA DE INÍCIO TARDIO E ASMA DE LONGA DURAÇÃO

Pesquisador: LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77356217.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.438.498

Apresentação do Projeto:

"A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica de vias aéreas. Com o envelhecimento da população, tem havido um aumento considerável na prevalência de idosos asmáticos, os quais podem ser divididos em dois grandes grupos: asmáticos com asma de longa duração e asmáticos com asma de início tardio. A asma no idoso é uma área do conhecimento pouco estudada, que permanece com diversas questões ainda sem esclarecimentos, sendo que uma das mais relevantes é se há diferenças clínicas e fisiopatológicas entre esses dois grupos de asmáticos idosos." "Justificativa: Diante da possibilidade de idosos asmáticos com doença de longa duração e de início tardio apresentarem características diferentes em relação a inflamação, fisiopatologia e controle clínico; faz-se relevante conhecer melhor as manifestações clínicas e fisiopatológicas da asma nos idosos propiciando mais subsídios para o adequado tratamento da doença."

Objetivo da Pesquisa:

"O objetivo principal é comparar características clínicas, funcionais, graus de inflamação em vias aéreas, atopia e técnica de uso de dispositivos inalatórios de dois grupos de asmáticos idosos: um com asma de longa duração e outro com asma de início tardio. Os objetivos secundários são avaliar se há correlação entre desfechos clínicos, funcionais, graus de inflamação de vias aéreas e

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.438.498

capacidade cognitiva, e técnica de uso de dispositivos inalatórios."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Pode existir desconforto durante realização de alguns dos exames: exame do escarro - chance de apresentar crise de falta de ar ou chiado no peito que podem ser resolvidos prontamente com administração de medicações inalatórias (por exemplo, o Salbutamol); o prick test e a coleta de sangue não são procedimentos isentos de dor; os exames de sopro (espirometria e pico de fluxo inspiratório) podem levar a cansaço e falta de ar, que podem melhorar espontaneamente após alguns minutos de repouso. Ao aceitar participar da pesquisa você não terá nenhum benefício direto durante a participação; os resultados do estudo, por outro lado, poderão ajudar a conhecer melhor as características da asma nos idosos, e possivelmente contribuirão com seu respectivo tratamento no futuro. Se você já faz seguimento neste ou em outro hospital, a participação não trará nenhum benefício ou prejuízo no seu acompanhamento médico."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Neste estudo transversal, os participantes serão recrutados por meio de convite oral, realizado pelo próprio pesquisador, o qual fornecerá explicação sobre aspectos gerais envolvidos na pesquisa. O local de recrutamento acontecerá no espaço físico onde ocorrem as consultas do ambulatório de Pneumologia – HCRP / USP (Balcão 4 – Ambulatório de ASMA às Quintas-feiras pela manhã; e Balcão 6 – Ambulatório de Pneumologia geral às Quartas-feiras à tarde); Todos voluntários passarão por avaliação de capacidade cognitiva, de técnica de uso de dispositivos inalatórios, de controle clínico da asma, medidas de pico de fluxo inspiratório, espirometria, indução de escarro, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata por punctura e coleta de sangue para realização de hemograma e dosagem de IgE. Tais avaliações serão realizadas no mesmo dia da consulta previamente agendada nos ambulatórios de Pneumologia, ou no mesmo dia do exame espirométrico, previamente agendado para os respectivos voluntários. O local de realização da Pesquisa será no Laboratório de Função pulmonar, Seção de Pneumologia (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP – SP). O tempo aproximado de duração de cada Procedimento junto ao voluntário participante tem média prevista de aproximadamente 30 minutos para Espirometria e Indução de Escarro; somados a mais 30 minutos para realização das demais avaliações. A única avaliação que será realizada em local e data diferentes será o Prick Test, o qual será realizado pela equipe de Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP no Balcão 4 em data e horário a serem divulgados no dia da avaliação geral. Para a realização de tais avaliações, o pesquisador acessará o prontuário dos respectivos voluntários, tratando a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.438.498

resultados de exames laboratoriais serão enviados aos respectivos voluntários e permanecerão confidenciais; e não serão

liberados nenhum dado referente a participação dos voluntários sem a sua respectiva permissão. Os voluntários não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados obtidos a partir das avaliações de cada voluntário serão anotados em folhas A4 que serão armazenadas em pastas específicas de cada respectivo participante, sob zelo e responsabilidade do pesquisador; sendo salvaguardadas as prerrogativas de sigilo. Os dados serão posteriormente digitalizados em planilhas do programa Microsoft Excel, em computador próprio do pesquisador, sendo igualmente salvaguardadas as prerrogativas de sigilo. Os dados, sejam anotados ou digitalizados, serão armazenados pelo tempo de 5 anos após o término da pesquisa. O material coletado será armazenado no Laboratório de Função Pulmonar, Seção de Pneumologia (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP – SP); e serão armazenados pelo tempo de 5 anos após o término da pesquisa. Caso seja detectada alguma alteração em algum dos exames realizados nos respectivos voluntários, os mesmos serão prontamente encaminhados e acompanhados em ambulatórios específicos da Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, onde serão realizados os demais exames complementares que forem necessários e iniciados os tratamentos adequados

A participação voluntária no estudo não acarretará custos aos voluntários e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional aos mesmos. Para a efetiva participação voluntária no estudo, o participante será informado e apresentado ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e após sua leitura e compreensão, o voluntário que concordar em participar da pesquisa assinará o mesmo. Uma cópia deste consentimento

informado será arquivada na Seção de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP e outra será fornecida ao respectivo voluntário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A versão atual foi melhorada e apresenta consonância entre projeto, Plataforma Brasil e TCLE. Apresenta riscos e benefícios, TCLE, cronograma.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão número 3 – Documento modificado em 12/12/2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.438.498

Esclarecido Versão número 3 – Documento modificado em 12/12/2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_973321.pdf	12/12/2017 23:38:58		Aceito
Outros	cartarespostadezembro17.docx	12/12/2017 23:38:28	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetocorrigidoCEPdezembro17.docx	12/12/2017 23:33:43	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCorrigidoCEPdezembro17.docx	12/12/2017 23:33:03	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetocorrigidoCEP.docx	21/10/2017 19:35:26	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCorrigidoCEP.docx	21/10/2017 19:34:46	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
Orçamento	PROJETOorcamento.docx	18/10/2017 21:08:08	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	13/09/2017 22:07:33	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/09/2017 22:00:45	LEANDRO DE RESENDE YAMAMOTO	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.438.498

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 14 de Dezembro de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br