

Nilton Gonçalves dos Santos Junior

**Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma
população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis
fenótipos**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Rafael Stelmach

SÃO PAULO

2023

Nilton Gonçalves dos Santos Junior

**Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma
população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis
fenótipos**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Rafael Stelmach

SÃO PAULO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos Junior, Nilton Gonçalves dos
Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis fenótipos / Nilton Gonçalves dos Santos Junior. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Rafael Stelmach.

Descritores: 1.Aasma 2.Evolução clínica 3.Fenótipos
4.Obstrução das vias respiratórias 5.Qualidade de vida relacionada à saúde 6.Exacerbação dos sintomas
7.Testes de função respiratória 8.Escarro
9.Eosinófilos 10.Teste da fração de óxido nítrico exalado

USP/FM/DBD-034/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha mãe,

pelo dom da vida, pelo amor, pela possibilidade de evolução e por minha formação.

Ao meu pai, que possibilitou meu crescimento, minha formação e por todo incentivo em minha vida.

À minha irmã Adriana, irmã de vida e de alma, pelo amor, carinho e por estar presente em todos momentos de minha jornada nesta existência.

Ao meu orientador Dr. Rafael Stelmach, sempre um amigo e um exemplo a ser seguido, proporcionou minha vinda para esta valiosa instituição, sempre me inspirou e me conduziu na realização deste trabalho com confiança, liberdade e paciência, possibilitando meu crescimento científico.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Regina Maria de Carvalho Pinto, grande referência como médica e professora, sendo a principal inspiração para minha escolha e formação como pneumologista, agradeço por me receber e acolher dentro desta instituição me dando apoio e suporte a todo momento.

Ao Dr. Alberto Cuckier por me receber no grupo da obstrução, pela gentileza e incentivo a esse trabalho.

Ao Dr. Renato Miranda Lima, grande parceiro na trajetória deste trabalho, somando esforços e companheirismo nas diversas atividades e tarefas que realizamos juntos.

Ao Dr. Rodrigo Abensur Athanzio pelo incentivo, ajuda e toda contribuição na elaboração deste trabalho.

Dr. Frederico Leon Arrabal Fernandes

Dr. João Marcos Salge

Dr. Nelson Morrone

Dra. Blenda Nunes Endlich

Dra. Carmem Silvia Valente Barbas

Dra. Lisete Ribeiro Teixeira

Dra. Mariah Prata Soldi Passos Taubi

Dra. Rosana Camara Agondi

Dra. Samia Zahi Rached

Elaine Lagonegro

Fabiane Polisel

Luana Guedes

Milena M P Acencio

Sidnei Silva

Aos pacientes pela contribuição, paciência e disponibilidade, permitindo a realização deste estudo.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de figuras e tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
2.1	Primário.....	6
2.2	Secundários	6
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1	Definição de asma grave	8
3.2	Fenótipos de asma grave	9
4	MÉTODOS.....	16
4.1	Casuística.....	17
4.2	Critérios de inclusão	17
4.3	Critérios de exclusão	18
4.4	Desfechos do estudo.....	19
4.5	Dinâmica do estudo.....	19
4.5.1	Visita 1 (V1).....	21
4.5.2	Visita 2 (V2).....	21

4.5.3	Visita 3 (V3)	22
4.6	Instrumentos aplicados para medida do controle clínico da asma	22
4.7	Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	23
4.8	Óxido Nítrico exalado (FeNO)	24
4.9	Função Pulmonar	24
4.10	Washout de nitrogênio (Múltiplas Respirações)	25
4.11	Oscilometria de impulso	25
4.12	Escarro Induzido	26
4.13	Suporte terapêutico	26
4.14	Análise estatística	27
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÕES	67
8	ANEXOS	70
8.1	ANEXO A: TCLE	71
8.2	ANEXO B: Ficha clínica do estudo, incluindo questionários ACT, ACQ e SGRQ	75
8.3	ANEXO C: Resumo apresentado em Congresso ATS 2020, com dados preliminares do presente estudo	93
8.4	ANEXO D: Resumo apresentado em Congresso ERS 2020, com dados preliminares do presente estudo	94

8.5 ANEXO E: Artigo publicado em periódico 2022, com resultados iniciais do presente estudo.....	95
9 REFERÊNCIAS	101

LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ: Questionário de controle da asma

ACT: Teste de controle da asma

AOP: Ausência de obstrução persistente

BD: Broncodilatador

CPT: Capacidade pulmonar total

CRF: Capacidade residual funcional

CVF: Capacidade vital forçada

DLCO: Difusão do monóxido de carbono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DPVA: Doença das pequenas vias aéreas

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico

FeNO: óxido nítrico exalado fracionado

HIV: vírus da imunodeficiência humana

ICO: Insuficiência coronariana

IgE: Imunoglobulina E

IMC: Índice de massa corpórea

OPG: Obstrução persistente grave

OPM: Obstrução persistente moderada

Raw: Resistência das vias aéreas

SGRQ: *St George's Respiratory Questionnaire*

VEF1/CVF: Relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada

VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VGT: Volume gasoso torácico

VR/CPT: Relação do volume residual / capacidade pulmonar total

VR: Volume Residual

LISTA DE SÍMBOLOS

%: porcentagem

<: menor que

>: maior que

≤: menor ou igual

cél/mm³: células por milímetro cúbico

cm H₂O/L/s: centímetro de água por litro por segundo

IU/ml: Unidades internacionais por mililitro

kg m²: quilograma por metro quadrado

kg: quilograma

L: litro

mcg/dia: micrograma por dia

mcg: micrograma

mg/dia: miligrama por dia

mg: miligrama

ml: mililitro

n: número

ppb: partes por bilhão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Dinâmica do estudo	20
Figura 2: Correlação entre medidas de pequenas vias aéreas da pletismografia (VR/CPT) e da oscilometria (R5-20)	36
Figura 3: Correlação entre medidas de pequenas vias aéreas da pletismografia (VR/CPT) e do washout de nitrogênio (Sacin)	37
Figura 4: Distribuição dos pacientes por fenótipo no instante basal e após 12 anos seguimento	40
Figura 5: Combinação de classificação por fenótipo, basal e pós-seguimento	41
Figura 6: Comparação do óxido nítrico exalado entre os grupos Melhora ou permanência em AOP- OPM e Piora ou permanência em OPG	45
Figura 7: Comparação da variação do teste de controle de asma entre os grupos com e sem melhora de qualidade de vida.....	51
Figura 8: Comparação do questionário de controle de asma entre os grupos com e sem melhora da qualidade de vida	52
Figura 9: Comparação da variação de eosinófilos no escarro entre os grupos com e sem melhora da qualidade de vida	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Evolução clínica dos pacientes em 12 anos	31
Tabela 2: Evolução funcional dos pacientes em 12 anos	32
Tabela 3: Evolução funcional (pletismografia) dos pacientes em 12 anos	33
Tabela 4: Características funcionais atuais das pequenas vias aéreas	35
Tabela 5: Evolução inflamatória dos pacientes em 12 anos	38
Tabela 6: Medidas iniciais conforme piora na classificação ou manutenção em OPG após 12 anos	43
Tabela 7: Modelo de regressão logística ajustado para piora na classificação por fenótipos ou manutenção em OPG	46
Tabela 8: Comparação entre SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) score basal e após 12 anos	48
Tabela 9: Variação da qualidade de vida em 12 anos para os três fenótipos: AOP, OPM e OPG	48
Tabela 10: Variação das variáveis clínicas em 12 anos quanto a melhora na qualidade de vida	49
Tabela 11: Modelo de regressão logística ajustado para melhora na qualidade de vida	55

RESUMO

Santos Junior NG. Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis fenótipos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: O comportamento evolutivo dos fenótipos de asma ou das variáveis que individualmente ou em associação estão relacionadas à sua gravidade, não está definitivamente estabelecido. O presente estudo avaliou a taxa de perda de função pulmonar e a qualidade de vida de pacientes com asma grave, em acompanhamento regular e terapia adequada, após 12 anos de seguimento; avaliou fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de obstrução persistente ao fluxo aéreo; comparou a evolução clínica, inflamatória e funcional entre diferentes fenótipos, dessa população.

MÉTODOS: Os pacientes foram selecionados do ambulatório de asma, pertencentes à coorte BRASASP. Foram avaliados o controle clínico, a função pulmonar, incluindo medidas de pequenas vias aéreas, o perfil inflamatório e a qualidade de vida.

RESULTADOS: Sessenta pacientes, acompanhados desde 2005, compunham a coorte original, a qual tinha sido submetida a extensa avaliação prévia há 12 anos. Destes, 5 (8,3%) faleceram de causas cardiovasculares e 5 (8,3%) perderam o seguimento. Então, um total de 50 pacientes foi incluído no presente estudo, dos quais 35 (70%) eram mulheres. Após 12 anos de seguimento, a maioria das variáveis clínicas, como controle clínico, dose do corticóide inalatório e índice de massa corpórea não sofreram alterações. Cerca de 1/3 dos pacientes eram controlados previamente, proporção que se manteve até o momento. Por outro lado, os episódios de exacerbações da asma diminuíram significativamente, além da redução importante de uso de corticóide oral. Já o percentual de comorbidades aumentou, com significância para rinite e doença do refluxo gastroesofágico. Houve piora significativa nos parâmetros de função pulmonar, com um aumento expressivo de pacientes com obstrução persistente e pequenas vias aéreas globalmente afetadas. O perfil inflamatório dos pacientes melhorou, sendo observada uma redução significativa na porcentagem de eosinófilos e neutrófilos no escarro, menor nível de IgE e manutenção dos níveis de óxido nítrico exalado. Os 3 fenótipos escolhidos para análise da evolução foram baseados no perfil funcional dos pacientes: ausência de obstrução persistente, obstrução persistente moderada e obstrução persistente grave, com um aumento dos dois últimos ao longo do tempo e associação direta com nível de óxido nítrico exalado e quantidade de neutrófilos no escarro prévios. Observou-se grande melhora na qualidade de vida em 62% dos pacientes avaliados, associada inversamente à quantidade de eosinófilos no escarro e diretamente com o controle clínico. **CONCLUSÕES:** Após 12 anos de seguimento, os pacientes evoluíram com controle clínico e dose de corticóide inalatório inalterados, mas com diminuição do uso de corticóide oral e dos episódios de exacerbações, além de melhora no perfil inflamatório. A função pulmonar piorou ao longo do tempo, com maior evolução para fenótipos com obstrução persistente, associada a maiores níveis de óxido nítrico exalado e neutrófilos no escarro. Por fim, a qualidade de vida melhorou significativamente em pelo menos 2/3 dos pacientes, associada a menor quantidade de eosinófilos no escarro e controle clínico.

Palavras-chave: Asma. Evolução clínica. Fenótipos. Obstrução das vias respiratórias. Qualidade de vida relacionada à saúde. Exacerbação dos sintomas. Testes de função respiratória. Escarro. Eosinófilos. Teste da fração de óxido nítrico exalado.

ABSTRACT

Santos Junior NG. Evaluation of the clinical, inflammatory, and functional evolution of an adult severe asthmatic population, based on possible phenotypes [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

INTRODUCTION: The evolutionary behavior of asthma phenotypes or the variables that, individually or in combination, are related to its severity has not been definitively established. The present study evaluated the lung function loss rate and the quality of life of patients with severe asthma, under regular follow-up and adequate therapy, after 12 years of follow-up; evaluated risk factors related to the development of persistent airflow obstruction; compared the clinical, inflammatory, and functional evolution between different phenotypes in this population. **METHODS:** Patients were selected from the asthma outpatient clinic, belonging to the BRASASP cohort. Clinical control, lung function, including small airway measurements, inflammatory profile and quality of life were evaluated. **RESULTS:** Sixty patients, followed since 2005, comprised the original cohort, which had undergone extensive prior evaluation 12 years ago. Of these, 5 (8.3%) died of cardiovascular causes and 5 (8.3%) were lost to follow-up. So, a total of 50 patients were included in the present study, of which 35 (70%) were women. After 12 years of follow-up, most clinical variables, such as clinical control, inhaled corticosteroid dose and body mass index, did not change. About 1/3 of the patients were previously controlled, a proportion that has been maintained until now. On the other hand, the episodes of asthma exacerbations decreased significantly, in addition to the significant reduction in the use of oral corticosteroids. The percentage of comorbidities increased, with significance for rhinitis and gastroesophageal reflux disease. There was a significant worsening in lung function parameters, with a significant increase in patients with persistent obstruction and globally affected small airways. The patients's inflammatory profile improved, with a significant reduction in the percentage of eosinophils and neutrophils in the sputum, a lower level of IgE and maintenance of exhaled nitric oxide levels. The 3 phenotypes chosen for the evolution analysis were based on the functional profile of the patients: absence of persistent obstruction, moderate persistent obstruction, and severe persistent obstruction, with an increase in the last two over time and direct association with the level of exhaled nitric oxide and amount of neutrophils in previous sputum. A great improvement in quality of life was observed in 62% of the evaluated patients, inversely associated with the amount of eosinophils in the sputum and directly with clinical control. **CONCLUSIONS:** After 12 years of follow-up, the patients evolved with unchanged clinical control and dose of inhaled corticosteroids, but with a decrease in the use of oral corticosteroids and episodes of exacerbations, in addition to an improvement in the inflammatory profile. Lung function worsened over time, with greater progression to phenotypes with persistent obstruction, associated with higher levels of exhaled nitric oxide and sputum neutrophils. Finally, the quality of life significantly improved in at least 2/3 of the patients, associated with a lower amount of eosinophils in the sputum and clinical control.

Keywords: Asthma. Clinical evolution. Phenotypes. Airway obstruction. Health related quality of life. Exacerbation symptom. Respiratory function tests. Sputum. Eosinophils. Fractional exhaled nitric oxide testing.

1 INTRODUÇÃO

Segundo Iniciativa Global contra Asma (GINA)⁽¹⁾, asma é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica e hiperresponsividade de vias aéreas. Ela é definida pela história de sintomas respiratórios como chiado, dispnéia, aperto no peito e tosse, variando em tempo e intensidade, juntamente com limitação ao fluxo aéreo variável⁽¹⁾. Pode afetar pessoas de todas as idades, sendo que algumas delas desenvolvem asma durante a infância e seus sintomas desaparecerem na adolescência, enquanto outras desenvolvem a doença na idade adulta⁽²⁾. Os sintomas podem ser desencadeados por diversos fatores, como exposição a alérgenos e agentes irritantes (fumaça, cheiros fortes ou fumaça de escapamento), exercícios e mudança de estação, bem como infecções respiratórias⁽¹⁾.

Sendo uma doença multifatorial, o desenvolvimento e a progressão da asma são influenciados por vários fatores genéticos e ambientais e a patogênese e a história natural desta doença não são bem compreendidas⁽³⁾, e com isso, são necessários estudos longitudinais para descobrir a evolução da asma ao longo do tempo.

Entre 300 milhões e 400 milhões de pessoas em todo o mundo são afetados por esta patologia^(4,5). No Brasil, temos uma prevalência em adultos estimada em 4,4%, dos quais 3,7% sendo de asma grave^(6,7). Ela ainda contribui para muitas mortes em todo o mundo, inclusive entre pessoas jovens. Aproximadamente 96% das mortes por asma ocorrem em países de baixa e média renda⁽¹⁾.

O controle clínico é obtido na grande maioria dos pacientes com o tratamento preconizado pelas diversas diretrizes⁽¹⁾. Mas, embora haja uma terapêutica farmacológica eficaz, tem sido constatado que, muitas vezes, ela não é utilizada. Dados obtidos em diferentes continentes dão conta que apenas entre 9 e 26% dos pacientes com asma persistente fazem uso de medicação anti-inflamatória⁽⁸⁾ e que baixo nível sociocultural e desemprego sejam importantes razões para essa baixa taxa de adesão às diretrizes^(9,10,11). Dados obtidos por Salto Júnior. et al.⁽¹²⁾ confirmam esta realidade no nosso meio, ao constatarem um aumento da mortalidade por asma em São Paulo nas duas últimas décadas, relacionando este incremento à subutilização de medicação anti-inflamatória.

A partir de 2004, com a instituição do Programa de Medicamentos Especiais do Ministério da Saúde (Portaria 1318-2002-MS), foi regularizada a distribuição de medicação para os pacientes portadores de asma grave, possibilitando, assim, o acesso ao tratamento por um número considerável de portadores da doença.

Porém, vários estudos têm demonstrado que uma parcela dos pacientes, mesmo que corretamente diagnosticados, convenientemente prescritos e aderentes à terapêutica, não atingem o controle da doença por mecanismos ainda parcialmente compreendidos. Apesar da pequena proporção que esta parcela de indivíduos representa em relação ao total de asmáticos, ela é responsável pelo consumo dos maiores recursos em saúde⁽¹³⁾.

O conceito de que asma é uma doença heterogênea, composta por múltiplos fenótipos pode ser o caminho para o entendimento da resposta variável aos tratamentos preconizados. A identificação dessa heterogeneidade e a classificação da asma por fenótipos fornecem uma base para compreender a causalidade da doença e, em última análise, desenvolver abordagens que conduzam a um melhor controle da doença, evitando efeitos adversos e diminuindo o risco de resultados graves, isto é, exacerbações e perda da função pulmonar^(14,15).

Uma vez que dispomos de uma avaliação inicial extensa tanto clínica, funcional, inflamatória, tomográfica e morfológica (biópsias endobrônquicas) de uma coorte de pacientes com asma grave, já iniciada pelo grupo de pesquisa em 2005, temos um cenário ideal para avançar no entendimento e investigação da evolução desta doença através de seguimento estandardizado.

Assim, com o intuito de avaliar a evolução dessa coorte de asma grave, o presente estudo se iniciou há 4 anos com a coleta de dados clínicos e mensuração de variáveis funcionais e inflamatórias, para comparação com os dados da avaliação inicial, feita há cerca de 12 anos⁽¹⁶⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Avaliar a taxa de perda da função pulmonar em pacientes com asma grave, que permanecem em acompanhamento regular e estão recebendo terapia adequada desde 2005.

2.2 Secundários

- Descrever fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de obstrução persistente ao fluxo aéreo em pacientes com asma grave após 12 anos de seguimento;
- Descrever preditores (clínicos, inflamatórios e funcionais no centro e vias aéreas periféricas relacionadas) de aumento da perda da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com asma grave;
- Avaliar a qualidade de vida em pacientes com asma grave após 12 anos de seguimento;
- Comparar a evolução clínica, inflamatória e funcional entre diferentes fenótipos de pacientes com asma grave, após 12 anos de seguimento.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição de asma grave

Primeiramente torna-se fundamental a definição de gravidade da asma. Segundo a European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS), quando o diagnóstico é confirmado e as comorbidades abordadas, a asma grave é definida como aquela que requer tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios mais um segundo controlador (e/ou corticosteróides sistêmicos) para evitar que se torne descontrolada ou que permaneça descontrolada apesar desta terapia⁽¹⁷⁾. Mais atual, o GINA⁽¹⁾ traz uma diferenciação entre “asma difícil de tratar” e “asma grave”, sendo que a primeira se refere a pacientes adolescentes ou adultos com sintomas da doença e/ou exacerbações apesar de dose moderada ou alta de corticóide inalatório + beta agonista de longa ação (ICS+LABA) ou uso de corticóide sistêmico de manutenção, e a segunda se refere a pacientes que continuam com asma não controlada, mesmo após confirmação de diagnóstico, com terapêutica otimizada e boa aderência por pelo menos 3 a 6 meses, incluindo manejo de fatores de riscos modificáveis e tratamento de comorbidades associadas, ou que somente controlam a doença com tais doses altas das medicações inalatórias ou com corticóide orais⁽¹⁾.

3.2 Fenótipos de asma grave

Foram propostos, diversos fenótipos, para caracterizar diferentes subgrupos de asmáticos. Variáveis como, idade, perfil eosinofílico, obstrução persistente ao fluxo aéreo, obesidade, presença de comorbidades e atopia, já foram sugeridos como características importantes na determinação fenotípica de asmáticos^(18,19).

O SARP, Severe Asthma Research Program, identificou e caracterizou, não somente, um grande número de indivíduos com asma grave, mas, também, comparou esses indivíduos com asma leve a moderada. Dados iniciais demonstraram sintomas persistentes e alta utilização de serviços de saúde em asma grave, apesar dos complexos esquemas terapêuticos, incluindo altas doses de corticoides inalados ou orais. Os resultados sugeriram um fenótipo de asma grave, com função pulmonar anormal, responsiva a broncodilatadores, início tardio da doença, indivíduos menos atópicos e com história frequente de infecções sinopulmonares⁽²⁰⁾.

Indo além, uma análise hierárquica de grupamento foi aplicada aos dados do SARP⁽²¹⁾ para identificar grupos únicos ou *clusters* de indivíduos com asma e avaliar a gama de heterogeneidade fenotípica. Cinco grupos distintos (*clusters*) de fenótipos de asma foram identificados com base em diferenças na função pulmonar, idade de início e duração da doença, atopia, sexo, sintomas, uso de medicamentos e utilização de serviços de saúde^(21,22).

Levando-se em consideração os pacientes adultos asmáticos envolvidos neste estudo SARP(21), estes clusters foram caracterizados da seguinte forma:

- *Cluster 1* (asma atópica leve): início precoce; atopia; função pulmonar normal; ≤ 2 medicações de controle; mínima utilização de serviço de saúde e mínima eosinofilia no escarro;
- *Cluster 2* (asma atópica leve-moderada): cluster mais comum; início precoce; atopia; VEF1 borderline, mas reversível a normalidade; ≤ 2 medicações de controle; baixa utilização de serviço de saúde, uso de corticóide oral infrequente; mínima eosinofilia no escarro;
- *Cluster 3* (asma moderada-grave início tardio): idade avançada; início tardio; menos atopia; VEF1 pouco diminuído, mas com alguma reversibilidade; uso frequente de corticóide oral, apesar de ≥ 3 medicações de controle, incluindo altas doses corticóide inalatório; obesidade; eosinofilia no escarro;
- *Cluster 4* (asma atópica grave variável): início precoce; atopia; VEF1 muito reduzido, mas com grande reversibilidade, próximo ao normal; uso frequente de corticóide oral e alto uso de serviço de saúde; eosinofilia no escarro;
- *Cluster 5* (asma grave obstrução fixa fluxo aéreo): idade avançada; longa duração; menos atopia; VEF1 muito reduzido, com menos reversibilidade (similar DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica); alta frequência de sintomas e uso de

medicação resgate apesar de corticóide oral; alto uso de serviço de saúde; comorbidades associadas; eosinofilia e neutrofilia no escarro.

Do ponto de vista de refratariedade, asma grave pode ser fenotipada em alguns grupos distintos: indivíduos que apresentam frequentes exacerbações graves, com relativa estabilidade clínica entre elas; indivíduos que evoluem com obstrução irreversível de vias aéreas; indivíduos que dependem de corticoide sistêmico diário para controle da doença⁽²³⁾. Do ponto de vista patológico, dois fenótipos de asma grave já tinham sido propostos, cada um com distintas características clínicas e fisiopatológicas: indivíduos com eosinofilia persistente de vias aéreas e indivíduos não eosinofílicos^(24,25).

O estudo nacional conduzido em nosso serviço, Coorte Brasileira de Asma Grave em São Paulo (BRASASP) iniciado em 2005 incluiu uma população de asmáticos graves, não controlados apesar do tratamento. Ao final do recrutamento, foi possível evidenciar cinco grupos fenotípicos de pacientes por meio da análise de agrupamento de acordo com algumas variáveis hierárquicas como atopia, idade de início da doença, eosinofilia no escarro e limitação do fluxo aéreo⁽¹⁶⁾. Resumidamente, daqueles com perfil claro, 50% eram atópicos e/ou com doença de início precoce, quase 75% tinham perfil eosinofílico e 100% era marcado por obstrução persistente ao fluxo aéreo ($VEF1 < 80\%$ e $VEF/CVF < 0,7$). Curiosamente, em 38% dos pacientes a triagem hierárquica falhou em definir um fenótipo claro e foi definido como grupo miscelânea, sugerindo um amplo espectro de asma grave. Um ponto de interesse nos asmáticos graves em nosso serviço foi a grande maioria do sexo

feminino e houve um número considerável de voluntários obesos (IMC \geq 30 kg m²), representando 55% deles⁽¹⁶⁾.

O U-BIOPRED, Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes project⁽²⁶⁾, comparando adultos asmáticos graves não tabagistas com asmáticos graves tabagistas/ex-tabagistas, asmáticos moderados/leves e indivíduos controles não tabagistas, evidenciou características fenotípicas distintas entre os doentes. Os grupos de asmáticos graves tinham predomínio de mulheres e início tardio de aparecimento da doença, além de apresentarem mais sintomas e exacerbações, pior qualidade de vida, uso maior de corticosteróides orais, níveis maiores de ansiedade e depressão, e maior incidência de pólipos nasais e refluxo gastroesofágico. Estes grupos, também, apresentaram VEF1 menor e eosinofilia no escarro.

Uma proporção significativa dos pacientes graves apresenta inflamação eosinofílica nas vias aéreas inferiores, que, em geral, deve ter uma boa resposta ao tratamento com corticosteroides inalatórios⁽²⁷⁾. No entanto, muitos pacientes com asma eosinofílica apresentam sintomas persistentes apesar do tratamento. Nesses pacientes, não é possível diferenciar por parâmetros clínicos se a ausência de melhora se deve à refratariedade da inflamação às doses usuais de corticosteroides inalatórios ou à presença de remodelamento brônquico sem inflamação significativa⁽²⁸⁾. Eles podem representar outro(s) fenótipo(s) de paciente.

Outro estudo envolvendo a BRASASP confirmou grande proporção de asmáticos graves com obstrução fixa das vias aéreas, apesar do tratamento

otimizado e acompanhamento sistemático⁽²⁹⁾. O envolvimento e remodelação das pequenas vias aéreas, caracterizado por espessamento da musculatura brônquica, parece ser o principal responsável pela gravidade da asma e obstrução persistente em nossa população de acompanhamento⁽³⁰⁾.

Projetos internacionais elucidaram alguns mecanismos associados a diferentes fenômenos inflamatórios da asma. A utilização de marcadores antigos e novos de resposta ao tratamento imunobiológico em pacientes com asma grave parece indicar caminhos, sugerindo padrões de resposta a desfechos específicos como exacerbações, por exemplo^(31,32). No entanto, ainda não há evidências suficientes que demonstrem que essas classificações baseadas em marcadores de resposta transversal diferenciariam fenótipos distintos nesses pacientes e sua evolução.

Revisões nos últimos 7 anos mostram que a divisão mais consistente de fenótipos em pacientes com asma grave ainda se baseia em 3 clusters previamente descritos (presença de atopia, eosinofilia e idade de início da asma) e um critério mais recente para a presença de comorbidades⁽³³⁾. Notavelmente semelhante à coorte estudada por nosso grupo⁽¹⁶⁾, exceto pela presença de obstrução persistente em nossos pacientes. A identificação do mecanismo fisiopatológico único (endotipo) que justifica o fenótipo de asma grave, ou vice-versa, não parece se aplicar a esse grupo de pacientes, mesmo utilizando a caracterização genotípica⁽³⁴⁾. A heterogeneidade é a regra, a presunção de uma evolução natural da gravidade não é confirmada, e a sobreposição de clusters é frequente. A estabilidade e a história natural dos

fenótipos são pouco compreendidas, postulando-se que a ativação inflamatória da asma grave é multifatorial e pode se assemelhar à descrita na literatura oncológica⁽³⁵⁾.

Ravdeep et al.⁽³⁶⁾ fizeram uma revisão clínica explorando fenótipos e endótipos de adultos focados em “medicina de precisão” afirmando que... “é difícil, senão impossível, definir biologicamente subgrupos distintos usando parâmetros clínicos e fisiológicos tradicionais. No entanto, agora há evidências de que existem fenótipos clínicos incorporados ... Além disso, ainda não está claro o quão bem esses fenótipos refletem a patobiologia específica, uma vez que há heterogeneidade dentro de cada agrupamento de fenótipos, os agrupamentos se sobrepõem significativamente e a metodologia usada e as coortes examinadas variam largamente...”

A análise de cluster usando biomarcadores clínicos, atópicos e inflamatórios facilitou a fenotipagem em estudos transversais selecionados de asma^(37,38,39,40). No entanto, na maioria das abordagens publicadas, os parâmetros de caracterização são avaliados apenas em um único ponto no tempo, produzindo fenótipos que podem não permanecer estável com o passar do tempo⁽⁴¹⁾.

Até o momento, nenhum marcador isolado prediz a evolução pulmonar da maioria dos pacientes com asma grave e quais pacientes apresentam maior risco de desenvolver obstrução persistente ao fluxo aéreo ou perda acelerada da função pulmonar, fatores que determinam a gravidade da asma. Tampouco

é determinado se, e quanto, o tratamento baseado no fenótipo proporciona melhor controle da doença e impacto no prognóstico.

Resultados preliminares do presente estudo já sinalizaram para um comprometimento funcional evolutivo significativo destes pacientes asmáticos graves^(42,43,44), e para possíveis fenótipos de interesse: asma com obstrução persistente ao fluxo aéreo e sem obstrução persistente ao fluxo aéreo.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foi realizada avaliação sequencial dos pacientes cadastrados no ambulatório de asma, pertencentes à coorte BRASASP⁽¹⁶⁾, composta de 60 pacientes inicialmente, após 12 anos de seguimento. Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos com base no conhecimento sobre asma grave. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (nº 4632/17/132). Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo). O Institutional Review Board (IRB) local aprovou o estudo (3.799.410/2020) e está registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01089322).

4.2 Critérios de inclusão

- idade a partir de 18 anos e diagnóstico de asma moderada a grave segundo GINA e ERS/ATS^(1,17), em seguimento no ambulatório de asma;
- pacientes não fumantes, fumantes ou ex-fumantes < 10 maços.ano. Para os fumantes, os critérios de inclusão incluíram < 10 maços.ano com início da asma antes do tabagismo.

4.3 Critérios de exclusão

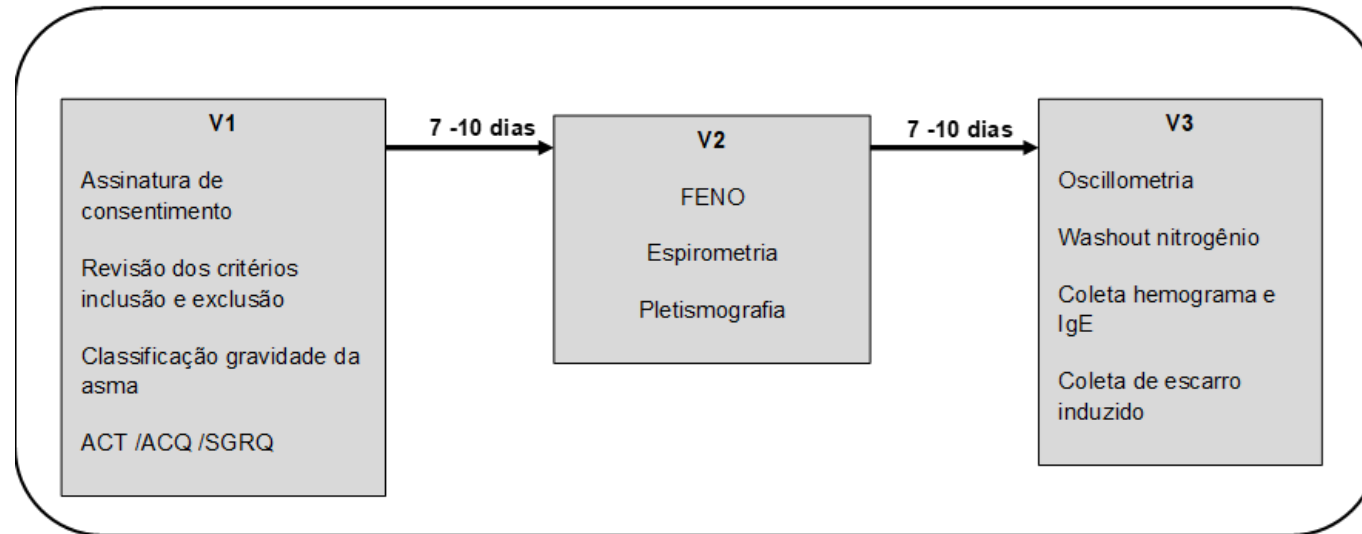
- gestantes;
- pacientes com história de neoplasia, soropositivos para HIV (vírus da imunodeficiência humana) ou outras comorbidades que possam interferir no estudo;
- pacientes sem compreensão dos procedimentos do estudo ou que não são capazes de dar seu consentimento livre e esclarecido;
- pacientes com outras doenças pulmonares, como DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), bronquiectasias, fibrose cística ou outras doenças pulmonares, que possam interferir na avaliação do estudo;
- não adesão ao tratamento padrão da asma;
- incapacidade de realizar testes de avaliação da função pulmonar;
- exacerbação da asma até 30 dias antes da primeira avaliação do estudo.

4.4 Desfechos do estudo

O desfecho primário foi a taxa de perda da função pulmonar. Os desfechos secundários incluíram porcentagem de pacientes com obstrução persistente da função pulmonar (VEF1 e VEF1/CVF) durante o seguimento; mortalidade ao longo do tempo; controle da asma: questionário de controle da asma (ACQ) e teste de controle da asma (ACT); comorbidades associadas; medidas de pletismografia: volume residual (VR / L), capacidade pulmonar total (CPT / L), resistência das vias aéreas (Raw, cm H₂O/L/s); escarro induzido; eosinófilos séricos; IgE sérica; óxido nítrico exalado fracionado (FeNO); qualidade de vida: Questionário Saint George Respiratory.

4.5 Dinâmica do estudo

Os pacientes foram atendidos em 3 visitas: a visita 1 (V1) incluiu os pacientes do estudo, de acordo com os critérios de elegibilidade e consentimento (Figura 1). Nas visitas 2 e 3 (V2 e V3) foram realizados os exames propostos. Os dados obtidos foram comparados com medidas previamente obtidas dos mesmos pacientes.



V:visita; ACT: Teste de controle de asma; ACQ: Questionário de controle de asma; SGRQ: questionário de qualidade de vida Saint George Respiratory; FENO: Óxido nítrico exalado; IgE: Imunoglobulina E.

Figura 1: Dinâmica do estudo

4.5.1 Visita 1 (V1)

- Assinatura de consentimento para participação no estudo
- Revisão dos critérios de inclusão e exclusão
- Aplicação de questionário sistemático incluindo informações:
 - demográficas
 - escolaridade e nível sócio-econômico
 - histórico da asma incluindo a sua duração
 - histórico de tabagismo
 - histórico médico incluindo informações de co-morbidades
 - histórico ocupacional
 - medicação atual para asma e outras medicações em uso
 - classificação quanto à gravidade
 - Questionário de Controle da Asma (ACQ)
 - Teste de Controle da Asma (ACT)
 - Questionário de Qualidade de vida *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ)

4.5.2 Visita 2 (V2)

- FeNO
- Espirometria pré e pós broncodilatador
- Pletismografia

4.5.3 Visita 3 (V3)

- Teste de *washout* de nitrogênio de múltiplas respirações
- Oscilometria de impulso
- Hemograma e IgE
- Escarro induzido

4.6 Instrumentos aplicados para medida do controle clínico da asma

Os instrumentos utilizados e validados foram ACT⁽⁴⁵⁾ e o ACQ⁽⁴⁶⁾. O primeiro foi traduzido para o Português e sua tradução foi validada para uso no Brasil⁽⁴⁷⁾. O segundo foi traduzido, adaptado culturalmente para vários idiomas, inclusive o português, pelo MAPI Research Institute⁽⁴⁸⁾ e validado para uso no Brasil⁽⁴⁹⁾. O ACT é um questionário prático e simples, desenvolvido para avaliar o controle da asma no último mês, especialmente quando a espirometria não é disponível. Tem capacidade para detectar variações no controle ao longo do tempo, sendo de fácil utilização pelos pacientes e interpretação pelos profissionais de saúde⁽⁴⁵⁾. Consiste de 5 questões que avaliam a asma em relação à limitação de atividades de vida diária, dispneia, despertar noturno, uso de medicação de alívio e autoavaliação do paciente em relação ao controle da sua doença. Cada questão apresenta 5 alternativas que variam de 1 a 5 pontos. O resultado é dado pela soma das respostas. O ponto de corte de 19 pontos é a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para avaliar o

controle da asma. A pontuação ≤ 19 indica asma mal controlada, alertando para a necessidade de mudanças no tratamento para obtenção do controle. ACQ foi desenvolvido para avaliar controle da asma na semana anterior a da aplicação e inclui avaliação funcional^(46,50). Consiste de sete questões que avaliam o período de 7 dias anteriores à aplicação do instrumento. Cinco questões analisam sintomas: despertar noturno, sintomas matutinos, limitação de atividade de vida diária, dispneia e chiado. Uma questão avalia o uso de medicação de resgate e a última, o resultado da espirometria. As questões possuem 7 alternativas que variam de 0 a 6 pontos (0 = bem controlada e 6 = mal controlada). O escore final refere-se à média das sete respostas. Do ponto de vista clínico, variação $\geq 0,5$ pontos é clinicamente significativa⁴⁹. Recentemente, foi publicado estudo validando o ACQ para uso no Brasil, analisando as versões com 5, 6 e 7 questões, utilizando dois escores como pontos de corte (0,75 e 1,50). Nas 3 versões, apresentou boa capacidade de discriminar asma não controlada em pacientes ambulatoriais no Brasil⁽⁴⁹⁾.

4.7 Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

O SGRQ (*Saint George Respiratory Questionnaire*)^(51,52) é um instrumento de avaliação de qualidade de vida específico para doenças respiratórias. Contém domínios de avaliação de sintomas, atividade, impacto e um escore total. O escore é uma escala de 100 pontos. Os maiores escores correspondem à pior qualidade de vida⁽⁵³⁾.

4.8 Óxido Nítrico exalado (FeNO)

O óxido nítrico exalado foi medido através do aparelho portátil NIOX VERO®, no qual os pacientes realizavam manobra inspiratória até a CPT (capacidade pulmonar total, seguida de expiração lenta, controlando pressão de exalação conforme mostrado no visor do próprio aparelho durante a manobra. A medida da fração exalada de óxido nítrico (FENO) é um teste não invasivo, utilizada como marcador de inflamação das vias aéreas^(54,55).

4.9 Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados em equipamento Elite DX® (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN; EUA) e analisados pelo Software Breezesuite versão 6.1.c. Para obtenção dos volumes pulmonares foi realizada medida do volume gasoso torácico (VGT). Avaliou-se a Capacidade Pulmonar Total (CPT), Volume Residual (VR), relação VR/CPT (%) e Resistência das Vias Aéreas (Raw) utilizando-se a técnica da pletismografia de corpo inteiro⁽⁵⁶⁾. Para obtenção da Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (D_{LCO}) utilizou-se a técnica clássica de respiração única com monóxido de carbono (CO)⁽⁵⁷⁾.

4.10 Washout de nitrogênio (Múltiplas Respirações)

Realizado por meio do aparelho EXHALYZER®D (ECO MEDICS), onde o paciente fazia manobras ins e expiratórias não forçadas, promovendo lavagens de nitrogênio inerte através de múltiplas respirações, as quais medem a eficiência da mistura de gás em pulmão (FRC/LCI) e representam um método muito sensível para o diagnóstico de doença das pequenas vias aéreas. Como medidas da não homogeneidade da distribuição da ventilação, eles oferecem informações complementares aos testes de função pulmonar padrão, como a espirometria⁽⁵⁸⁾.

4.11 Oscilometria de impulso

Foi realizada pelo aparelho The Master Screen IOS pulmonary function device (Jaeger Co, Germany). A oscilometria de impulso (IOS), é um método simples e não invasivo que utiliza a técnica de oscilação forçada, com necessidade de cooperação mínima do paciente, usado para avaliar a obstrução nas grandes e pequenas vias aéreas⁽⁵⁹⁾. Ela avalia parâmetros de impedância, resistência e reatância em múltiplas frequências, de 5 a 35 Hertz, com base em respirações a volume corrente, através de ondas sonoras sobrepostas à respiração normal e sem demandar esforço respiratório^(60,61,62).

4.12 Escarro Induzido

O escarro foi induzido de acordo com protocolo padronizado previamente descrito^(63,64). Utilizamos o nebulizador Pulmosonic Star Luxo II - Soniclear®. Os pacientes recebiam aplicação de broncodilatador pré indução para prevenir broncoespasmo e era medido peak flow como valor funcional de referência. Todos os pacientes iniciavam o procedimento de indução do escarro utilizando solução salina a 0,9%. Os pacientes que não obtivessem amostras de escarro e cujos sintomas clínicos e funcionais permitissem, ou seja, não apresentavam queda maior a 20% do valor inicial de peak flow, eram submetidos às inalações sequenciais com solução salina hipertônica (3%). Caso contrário era interrompido o procedimento. As amostras coletadas foram processadas e analisadas também de acordo com procedimentos previamente descritos⁽⁶³⁾.

4.13 Suporte terapêutico

Nos pacientes controlados clinicamente, foram mantidas as medicações já em uso no tratamento da asma, assim como as possíveis terapias associadas às comorbidades. Em pacientes não controlados, usamos estratégias terapêuticas padrão, recomendadas pela GINA⁽¹⁾ para alcançar o controle da doença.

4.14 Análise estatística

As estatísticas descritivas para variáveis quantitativas são dadas por médias e desvios padrões representados por média \pm DP ou medianas e intervalos interquartis, representados por mediana [interquartil 25-75%]. Apresentaram-se as medidas descritivas como mediana e intervalo interquartil quando a distribuição dos dados não segue a distribuição normal, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis qualitativas foram consideradas as frequências absolutas e relativas, n (%). Em alguns foi apresentado o denominador, quando a medida não foi coletada para todos os pacientes.

Nos casos das variáveis qualitativas, quando a comparação feita foi entre dois grupos e as variáveis têm apenas 2 categorias foram realizados testes de Fisher e nos demais casos foram realizados testes Qui-Quadrado. Para variáveis quantitativas com distribuição normal foram efetuados testes-t (2 grupos) ou ANOVA (mais de 2 grupos) e, quando não apresentam distribuição normal, foram realizados testes de Wilcoxon-Mann-Whitney (2 grupos) ou Kruskal-Wallis (mais de 2 grupos).

Para a análise estatística foram utilizados os pacotes estatísticos Sigma Stat, Sigma Plot e PASW Statistics (SPSS) ® versão 22, software R 4.2.0 (R Core Team, 2022) e os gráficos foram construídos com o pacote ggplot2 (Wickham, 2009). A significância estatística foi considerada como $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Dos 60 pacientes iniciais incluídos na coorte original de asma grave e que completaram todas as fases do estudo anterior⁽¹⁶⁾, 5 (8,3%) perderam o seguimento em nosso ambulatório, apesar da intensa busca nos endereços e contatos cadastrados em nosso banco de dados, e 5 (8,3%) faleceram por causas cardiovasculares.

Portanto, um total de 50 pacientes (83%) foram reavaliados, os quais compõem a população do presente estudo. Destes, 35 eram do sexo feminino. Os dados atuais e anteriores foram comparados dos 50 pacientes e a evolução clínica, incluindo características demográficas, é apresentada na Tabela 1. As variáveis com distribuição normal são expressas em média e desvio padrão e aquelas com distribuição não normal expressas em mediana e intervalo interquartil 25-75%.

Aproximadamente 30% eram controlados clinicamente anteriormente, proporção que se manteve até hoje. Não foram encontradas diferenças estatísticas em relação ao ACT e ACQ, embora alguns pacientes tenham apresentado níveis mais elevados de ACT posteriormente (Tabela 1). Curiosamente, a dose diária dos corticosteróides inalatórios budesonida ou fluticasona (ajustada para equivalência de budesonida) ao longo do tempo foi semelhante, sugerindo estabilidade do tratamento (para pacientes e equipe médica). No entanto, observamos uma redução significativa na média de exacerbações (Tabela 1) e uma redução no uso diário de corticoide oral: 15

pacientes usavam uma dose média diária de 20 mg de prednisona no passado e agora apenas 1 (um) está usando, com uma dose diária de 5 mg de prednisona. Apesar da média de IMC permanecer a mesma, também foi observado aumento significativo na proporção de comorbidades, principalmente em relação à rinite, sinusite e DRGE (refluxo gastroesofágico) (Tabela 1).

A evolução funcional dos pacientes mostra piora na média de VEF1 e da relação VEF1/CVF, com taxa significativa de perda da função pulmonar ao longo de 12 anos de seguimento. Essa diminuição dos volumes de VEF1 e da relação VEF1/CVF tem um impacto significativo para a doença obstrutiva (Tabela 2). Além disso, o aumento de VR/CPT, Raw e a perda de DLCO significativa denotam maior grau de aprisionamento aéreo e piora da função pulmonar ao longo do estudo (Tabela 3).

Tabela 1: Evolução clínica dos pacientes em 12 anos

Parâmetros n=50			
Sexo F / M (%)	70/30		
Idade (anos) †	55.5 (44 - 61)		
Escolaridade (anos)†	8 (5 - 11)		
Idade de início da asma (anos)†	5.5 (1 - 19)		
Atopia (teste cutâneo positivo) (%)	64.6		
	Prévio	Após (12 anos)	p-valor
IMC (kg / m ²) *	30.3 ± 6.5	31 ± 5.6	NS
ACT †	14 (12 - 20)	17 (12 - 20)	NS
ACQ*	2.3 ± 1.02	2.1 ± 1.0	NS
ACT ≥20 – n pacientes (%)	13 (26)	16 (32)	NS
ACQ < 1.5 – n pacientes (%)	14 (28)	13 (26)	NS
Exacerbações último ano (episódios)*	0.74 ± 1.6	0.32 ± 0.8	0.03
Corticóide inalado dose (mcg/dia) †	1280 (1280 – 1280)	1000 (800 – 2000)	NS
Corticóide oral – número pacientes (média mg/dia)	15 (20)	1 (5)	-
Rinite (%)	76	94	0.025
Sinusite (%)	42	62	NS
DRGE (%)	56	94	<0.001
Tuberculose (prévia) (%)	8	8	-
Diabetes mellitus (%)	16	24	NS
Hipertensão arterial sistêmica (%)	40	54	NS

ACT: teste de controle de asma; ACQ: questionário de controle de asma; IMC: índice de massa corpórea; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. † Valores expressos em mediana (interquartil 25-75%). * Valores expressos em média ± DP; NS: não significativo

Tabela 2: Evolução funcional dos pacientes em 12 anos

Parâmetros n=50	Prévio	Após (6 anos)	Após (12 anos)	p-valor
VEF ₁ pré BD (L)	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.5 ± 0.5*	0.005
VEF ₁ pré BD (% pred)	58.4 ± 20.6	61 ± 17.2	54.5 ± 16.4*	0.023
VEF ₁ pós BD (L)	1.8 ± 0.7	2.1 ± 0.7	1.7 ± 0.6	0.055
VEF ₁ pós BD (% pred)	63.1 ± 20.2	66.9 ± 15.2	60.4 ± 18.2	NS
CVF pré BD (L)	2.5 ± 0.9	2.7 ± 0.8	2.6 ± 0.8	NS
CVF pré BD (% pred)	72.7 ± 19.5	76.9 ± 15.2	74.6 ± 16	NS
VEF ₁ /CVF pré BD	68.4 ± 13	64.1 ± 9.6	58.8 ± 11.3*	< 0.001
VEF ₁ /CVF pós BD	68.1 ± 11.9	65.0 ± 9.1	61.2 ± 12*	< 0.001

Valores expressos em média ± DP. CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado 1^o segundo; BD: broncodilatador; % pred: porcentagem do predito; NS: não significativo

Taxa de perda da função pulmonar (12 anos):

VEF ₁ pré BD(L)	11.8
VEF ₁ /CVF pré BD	14

Valores expressos em porcentagem

Tabela 3: Evolução funcional (pletismografia) dos pacientes em 12 anos

Parâmetros n=50	Prévio	Após (12 anos)	p-valor
CPT (L)*	5.7 ± 1.1	5.6 ± 1.1	NS
CPT (% pred) †	109 (101.7 – 117.2)	108 (97 – 122)	NS
VR (L)*	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8	NS
VR (% pred) †	168 (136.5 – 191.2)	186 (147 – 205)	NS
VR/CPT †	50 (41.7 – 56)	52.5 (45 – 60)	0.022
VR/CPT (% pred) *	158.5 ± 31.6	217.9 ± 70.3	<0.001
Raw* (cm H ₂ O/L/s)	5.1 ± 2.4	3.8 ± 1.8	0.002
Raw (% pred) †	253 (207.2 – 379.8)	197 (144 – 265)	0.002
DLCO (% pred) †	106 (91 – 117.8)	91(82.8– 111.2)	0.008

* Valores expressos em média ± DP. † Valores expressos em mediana (interquartil 25-75%). CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; Raw: resistência das vias aéreas; DLCO: difusão do monóxido de carbono; % pred: percentagem do predito; NS: não significativo

Novos dados de características pulmonares funcionais das pequenas vias aéreas, não medidos na linha de base (avaliação prévia da coorte)⁽¹⁶⁾, através de medidas de oscilometria e washout de nitrogênio, foram avaliados após 12 anos e são mostrados na Tabela 4. Os resultados corroboram para um maior acometimento de pequena via aérea, além de existir uma correlação significativa entre a relação VR/CPT com medida da oscilometria (R 5-20) e medida do teste do washout de nitrogênio (Sacin VT). (Figuras 2 e 3)

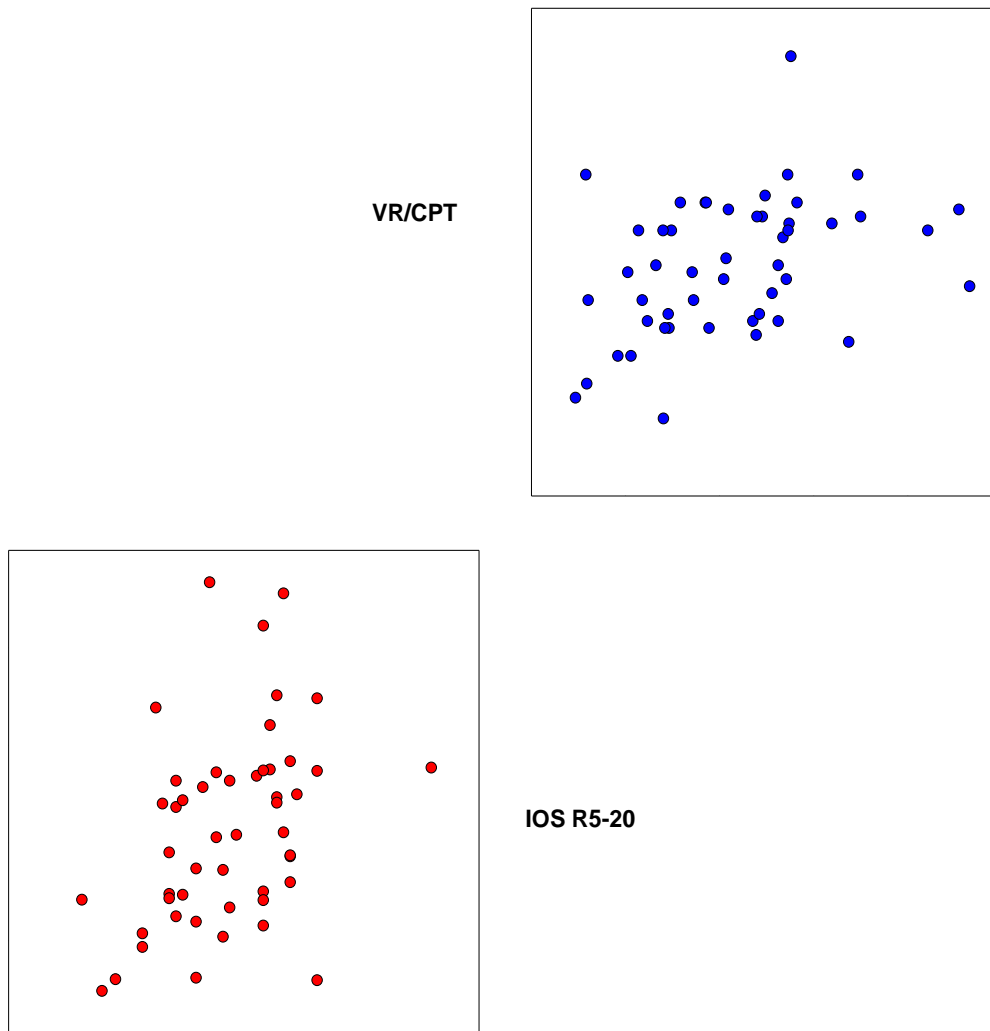
Por outro lado, observamos uma redução significativa tanto no perfil eosinofílico quanto neutrofílico no escarro induzido, com menor nível de IgE sérica e os mesmos valores de FeNO (Tabela 5), o que sugere que os pacientes estão aderentes à dose alta do tratamento com anti-inflamatórios esteróides inalatórios.

Tabela 4: Características funcionais atuais das pequenas vias aéreas

Parâmetros	n = 49
Oscilometria:	
R 5-20 [(cmH ₂ O/ (L/s)] *	6.3 ± 2.0
Washout de nitrogênio:	
Scond VT [†]	0.05 (0.02 - 0.07)
Scond VT % pred [†]	257.1 (104.7 - 329.5)
Sacin VT [†]	0.24 (0.2 - 0.4)
Sacin VT % pred [†]	353.5 (235.4 - 530.4)
CRF (L) [†]	3.4 (2.7 - 4.8)

R5-20: resistência das pequenas vias aéreas. SCnd: heterogeneidade do fluxo condutor; Sacin: heterogeneidade do fluxo acinar; CRF: Capacidade residual funcional; % pred: porcentagem do predito. *Valores expressos em média ± DP. † Valores expressos em mediana (interquartil 25-75%)

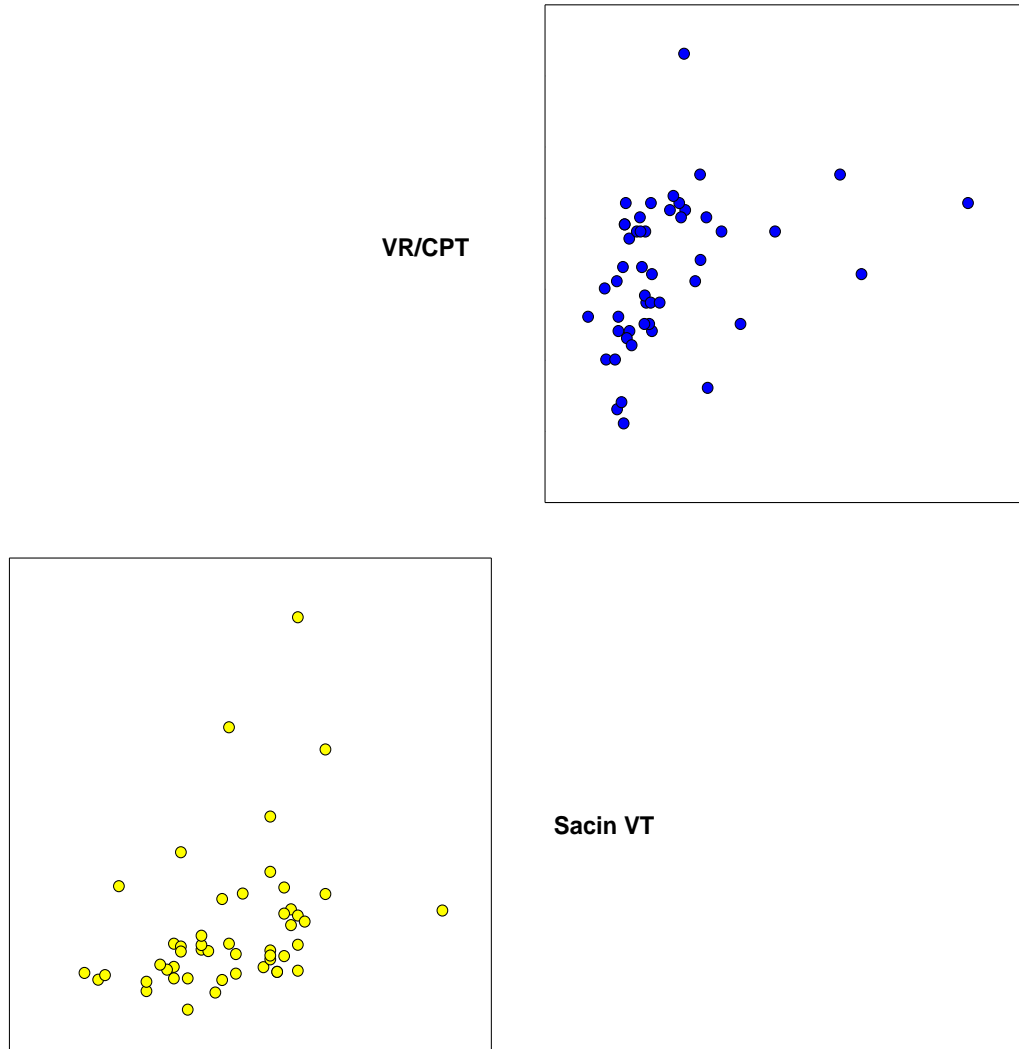
$R = 0.38^*$



VR/CPT: relação volume residual sobre capacidade pulmonar total; IOS R5-20: resistência de pequenas vias aéreas na oscilometria; R: correlação; * $p < 0.05$

Figura 2: Correlação entre medidas de pequenas vias aéreas da pletismografia (VR/CPT) e da oscilometria (R5-20)

$R = 0.35^*$



VR/CPT: relação volume residual sobre capacidade pulmonar total; Sacin VT: heterogeneidade do fluxo acinar, no washout de nitrogênio; R: correlação; * $p < 0.05$

Figura 3: Correlação entre medidas de pequenas vias aéreas da pletismografia (VR/CPT) e do washout de nitrogênio (Sacin)

Tabela 5: Evolução inflamatória dos pacientes em 12 anos

Parâmetros n=50	Prévio	Após (12 anos)	p-valor
Eosinófilos (escarro induzido %) †	8 (2 – 14.7)	2 (0 – 7)	0.01
Neutrófilos (escarro induzido %) *	56.2 ± 19.1	31.7 ± 28.9	<0.001
Eosinófilos sérico (cél/mm ³) †	200 (100 – 400)	263.5 (147 - 499)	NS
IgE (IU / mL) †	348.5 (152 – 748)	250.5 (122 – 523)	0.004
FeNO (ppb)†	27.6 (21.2 – 36.7)	26 (14.2 – 40)	NS

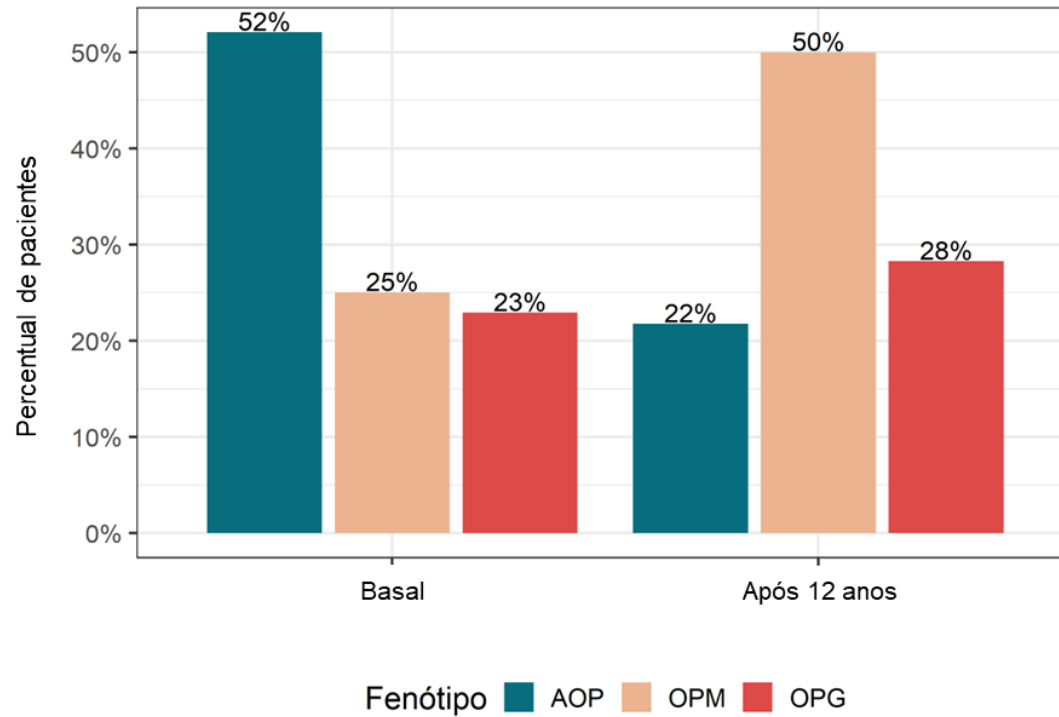
† Valores expressos em mediana (interquartil 25-75%); * Valores expressos em média ± DP; IgE: Imunoglobulina E; FeNO: óxido nítrico exalado; NS: não significativo

Classificação dos pacientes por fenótipo

Os pacientes foram classificados em 3 fenótipos diferentes, considerando parâmetros funcionais obtidos na análise da coorte inicial, conforme estudo prévio realizado em nosso serviço⁽⁶⁵⁾ :

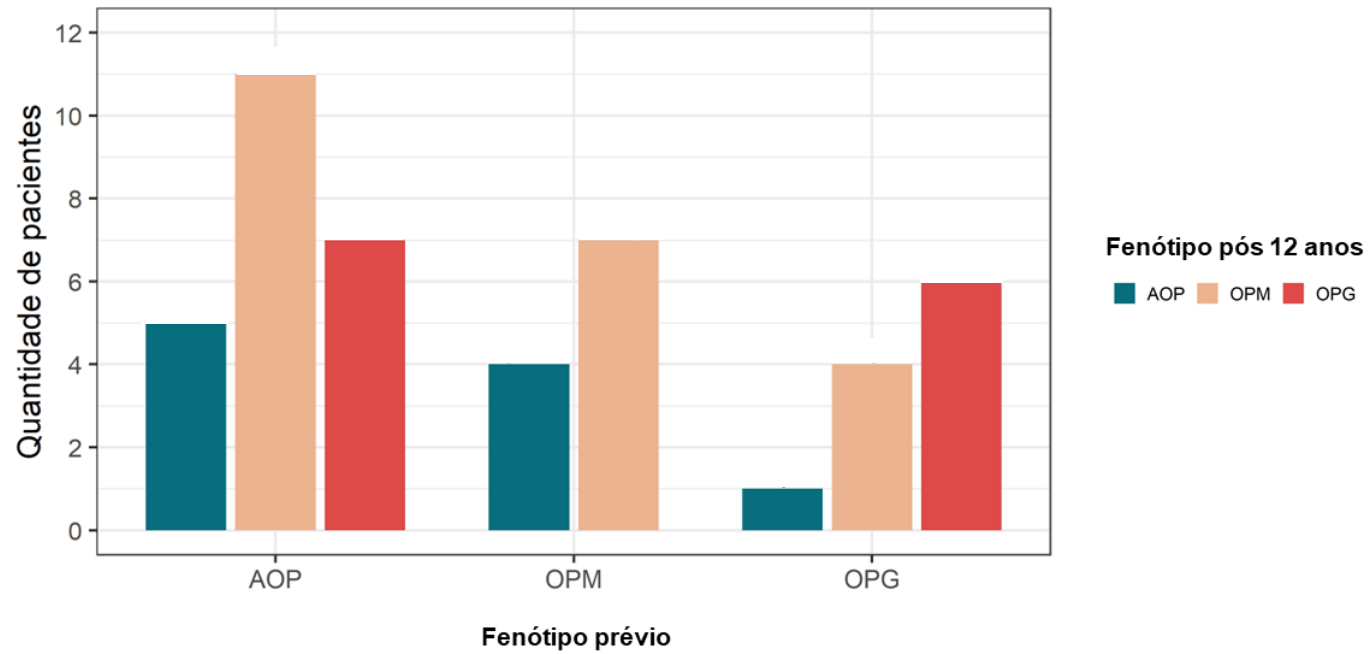
- **Grupo Ausência de obstrução persistente (AOP):** VEF1/CVF após o teste de reversibilidade com salbutamol (BD) $> 0,70$
- **Grupo Obstrução persistente moderada (OPM):** VEF1 após BD $> 50\%$ e $< 80\%$ + VEF1 / CVF após BD $\leq 0,70$
- **Grupo Obstrução persistente grave (OPG):** VEF1 após BD $\leq 50\%$ + VEF1 / CVF após BD $\leq 0,70$

Considerando os dados basais e pós 12 anos, temos a distribuição de pacientes apresentada na Figura 4, na qual verificamos que um pouco mais da metade dos pacientes era do grupo AOP e após o seguimento, a distribuição dos pacientes por fenótipo mostra que o grupo OPM representa o maior percentual. A figura 5 mostra como cada fenótipo evoluiu ao longo do tempo. Verificamos que 40% dos pacientes mantiveram-se com a mesma classificação. Dos 60% que mudaram de classificação, a alteração de grupo mais expressiva foi do fenótipo AOP. Cerca de 80% dos pacientes antes classificados como ausência de obstrução persistente, mudaram para obstrução persistente moderada ou grave após 12 anos (Figura 5).



AOP: ausência obstrução persistente; OPM: obstrução persistente moderada;
OPG: obstrução persistente grave

Figura 4: Distribuição dos pacientes por fenótipo no instante basal e após 12 anos seguimento



AOP: ausência obstrução persistente; OPM: obstrução persistente moderada;
OPG: obstrução persistente grave

Figura 5: Combinação de classificação por fenótipo, basal e pós-seguimento

Foi avaliada a associação de variáveis basais com a piora na classificação por fenótipos ou manutenção em grupo OPG após 12 anos. Na Tabela 6, temos os testes de associação de cada uma das variáveis com esses novos grupos, ou seja, grupo que melhorou ou permaneceu em AOP e OPM comparado com grupo de quem piorou ou continuou em OPG. Dessa forma, verificamos associação significativa para a variável **FeNO** (Figura 6).

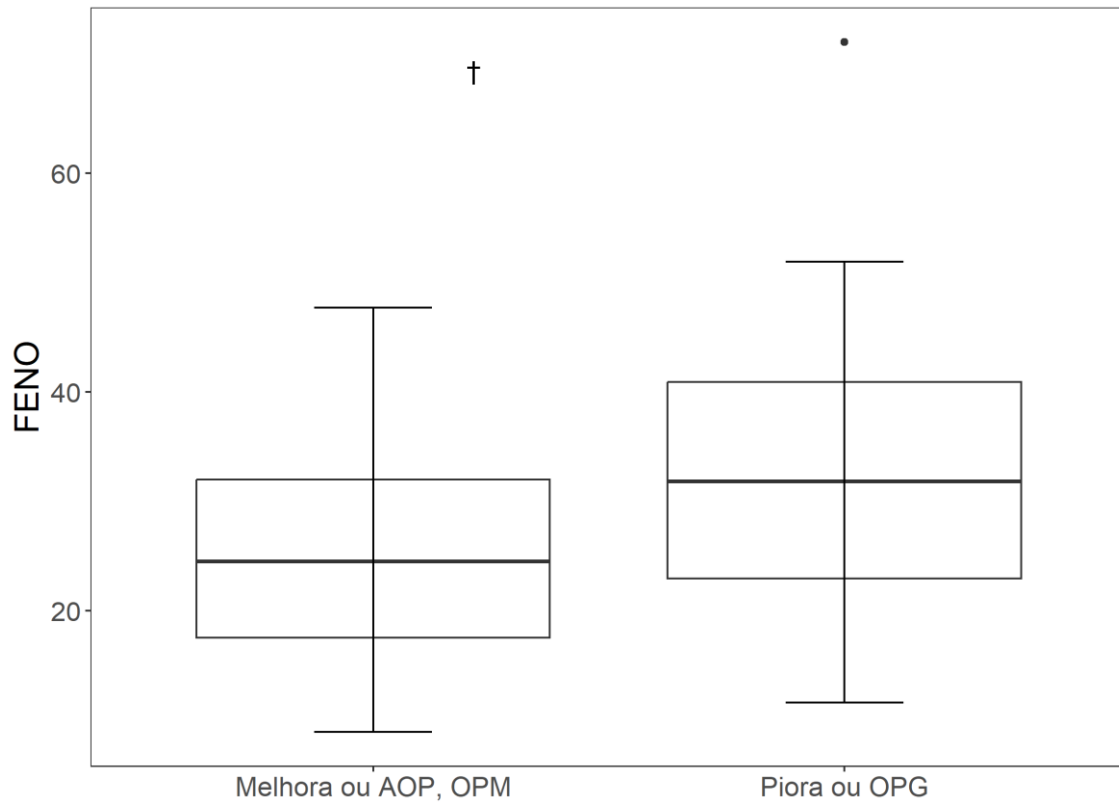
As variáveis selecionadas inicialmente, para o ajuste do modelo de regressão logística para piora da classificação ou manutenção em OPG, foram as que na análise univariada (Tabela 6) apresentaram p-valor ≤ 0.10 , ou seja: VEF1/CVF pós broncodilatador, neutrófilos no escarro, FeNO e IgE. O modelo final, apresentado na Tabela 7, ficou com as variáveis neutrófilos escarro (p-valor = 0.030) e FeNO (p-valor = 0.039) como significativas, de forma que para cada unidade adicional de neutrófilos no escarro, temos aumento de 4.3% na chance de piora ou manutenção em OPG e para cada unidade adicional de FeNO, temos aumento de 7.5% na chance de piora ou manutenção em OPG.

Tabela 6: Medidas iniciais conforme piora na classificação ou manutenção em OPG após 12 anos

Variável prévio	Melhora ou AOP, OPM (n = 21)	Piora ou OPG (n = 24)	Total (n = 45)	p-valor
Sexo:				
F	15 (71.4%)	16 (66.7%)	31 (68.9%)	0.759
M	6 (28.6%)	8 (33.3%)	14 (31.1%)	
Idade (anos)	52.9 ± 10.0	56.0 ± 11.8	54.5 ± 11.0	0.353
Escolaridade (anos)	8.4 ± 3.4	7.6 ± 3.2	8.0 ± 3.3	0.420
Início da doença	10.6 ± 12.3	14.0 ± 15.4	12.4 ± 14.0	0.424
Índice massa corpórea	30.1 ± 7.1	30.7 ± 6.2	30.4 ± 6.6	0.746
ACT	15.6 ± 5.0	14.5 ± 5.3	15.0 ± 5.1	0.470
ACQ	2.3 ± 1.2	2.5 ± 0.9	2.4 ± 1.0	0.650
VEF1/CVF pré BD	67.2 ± 11.9	69.2 ± 14.9	68.3 ± 13.5	0.632
VEF1/CVF pós BD	64.6 ± 11.7	71.0 ± 12.0	68.0 ± 12.2	0.077
VEF1 pré BD (L)	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.7	0.632
VEF1 pós BD (L)	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.7	0.599
VEF1 pré BD (% pred)	59.2 ± 23.2	54.0 ± 18.6	56.4 ± 20.8	0.416
VEF1 pós BD (% pred)	63.5 ± 20.8	58.7 ± 19.8	60.9 ± 20.2	0.437
CVF pré BD (L)	2.5 ± 0.9	2.3 ± 0.9	2.4 ± 0.9	0.487
CVF pré BD (% pred)	74.7 ± 20.4	65.8 ± 15.8	69.9 ± 18.4	0.113
CPT (L)	5.7 ± 1.1	5.8 ± 1.4	5.8 ± 1.2	0.781
CPT (% pred)	110.9 ± 13.3	106.7 ± 12.2	108.7 ± 12.7	0.339
VR (L)	2.8 ± 0.9	3.0 ± 0.7	2.9 ± 0.8	0.605
VR (% pred)	176.3 ± 51.2	162.7 ± 39.8	169.1 ± 45.4	0.386
VR/CPT	48.3 ± 10.1	50.7 ± 14.4	49.6 ± 12.4	0.563
DLCO	26.5 ± 4.9	26.8 ± 11.6	26.7 ± 8.8	0.924
DLCO (% pred)	114.5 ± 24.1	103.4 ± 26.0	108.9 ± 25.3	0.208
Raw (cm H ₂ O/L/s)	6.0 ± 2.6	4.7 ± 2.3	5.3 ± 2.5	0.129
Raw (% pred)	341.5 ± 154.4	270.9 ± 114.9	306.2 ± 138.6	0.154
Neutrófilos escarro (%)	51.5 ± 21.2	62.5 ± 14.6	57.3 ± 18.7	0.060
Eosinófilos no escarro (%)	4.5 [1.8-19.2]	8.0 [3.5-13.8]	7.5 [2.0-14.0]	0.555
FeNO (ppb)	25.7 ± 9.2	33.4 ± 13.6	29.7 ± 12.2	0.032
IgE	541 [204-958]	236 [129-597]	361 [146-748]	0.065

Variável prévio	Melhora ou AOP, OPM (n = 21)	Piora ou OPG (n = 24)	Total (n = 45)	p-valor
Corticoide oral diário	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-11.2]	0.0 [0.0-10.0]	0.504
Nº exacerbações último ano	0.0 [0.0-1.0]	0.0 [0.0-1.0]	0.0 [0.0-1.0]	0.824
Resposta a broncodilatador	8/20 (40.0%)	9 (37.5%)	17/44 (38.6%)	> 0.999
Rinite	16 (76.2%)	18 (75.0%)	34 (75.6%)	> 0.999
Sinusite	10 (47.6%)	8 (33.3%)	18 (40.0%)	0.374
DRGE	15 (71.4%)	11 (45.8%)	26 (57.8%)	0.131
Tuberculose	1 (4.8%)	2 (8.3%)	3 (6.7%)	> 0.999
Diabetes	1 (4.8%)	6 (25.0%)	7 (15.6%)	0.101
Hipertensão	6 (28.6%)	13 (54.2%)	19 (42.2%)	0.131
ICO	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (2.2%)	> 0.999

AOP: ausência obstrução persistente; OPM: obstrução persistente moderada; OPG: obstrução persistente grave; ACT: teste controle de asma; ACQ: questionário controle de asma; VEF1: volume expiratório forçado 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; Raw: resistência via aérea; DLCO: capacidade de difusão pulmonar; Raw: resistência de via aérea; IgE: imunoglobulina E; FeNO: óxido nítrico exalado; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; ICO: insuficiência coronariana; % pred: porcentagem do predito



FENO: óxido nítrico exalado; AOP: ausência obstrução persistente; OPM: obstrução persistente moderada; OPG: obstrução persistente grave; † $p < 0.05$

Figura 6: Comparação do óxido nítrico exalado entre os grupos Melhora ou permanência em AOP- OPM e Piora ou permanência em OPG

Tabela 7: Modelo de regressão logística ajustado para piora na classificação por fenótipos ou manutenção em OPG

	Odds ratio (OR)	IC 95%		p-valor
Neutrófilos escarro	1.043	1.004	1.083	0.030
FeNO	1.075	1.004	1.150	0.039

FeNO: óxido nítrico exalado; OPG: obstrução persistente grave

Avaliação da Qualidade de Vida

Em relação à avaliação da qualidade de vida, observamos uma melhora significativa, após 12 anos, em todos os domínios do escore do St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), exceto domínio sintomas, com 31 pacientes (62%) atingindo uma queda de 4 pontos ou mais no escore final do SGRQ (Tabela 8). Não se verifica diferenças da qualidade de vida entre os grupos de fenótipos AOP, OPM e OPG (Tabela 9).

Calculou-se a variação da qualidade de vida medida pelo SGRQ (seguimento – basal) nos 12 anos e classificaram-se os pacientes em dois grupos: com melhora na qualidade de vida (redução de 4 pontos ou mais, ou seja, Variação do SGRQ Total \leq -4) e sem melhora na qualidade de vida (Variação do SGRQ $>$ -4). Compararam-se as variações das medidas clínicas nesse período, entre esses dois grupos, para ver quais indicam estar associadas a essa melhora (Tabela 10). Verificamos diferença significativa entre os grupos na variação do Teste Controle de Asma (p-valor $<$ 0.001) (Figura 7), na variação do resultado do Questionário Controle de Asma (p-valor = 0.011) (Figura 8) e na variação dos eosinófilos no escarro (p-valor = 0.018) (Figura 9).

Tabela 8: Comparação entre SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) score basal e após 12 anos

Parâmetros n=50	Prévio	Após (12 anos)	p-valor
SGRQ sintomas	52.8 ± 24	52.9 ± 25.5	NS
SGRQ atividade	72.5 ± 23.2	60.3 ± 24.8	0.002
SGRQ impacto	50.7 ± 19.7	38.9 ± 23.8	< 0.001
SGRQ Total	58.1 ± 19	47.6 ± 22.6	< 0.001
Valores expressos em média ± DP; NS: não significativo			
SGRQ Total: diminuição ≥ 4 pontos n (%)		31 (62%)	

Tabela 9: Variação da qualidade de vida em 12 anos para os três fenótipos: AOP, OPM e OPG

	AOP	OPM	OPG	Total	p-valor
Evolução em 12 anos	(n = 25)	(n = 12)	(n = 11)	(n = 48)	
Varição do SGRQ sintomas	-1.4 ± 31.6	4.2 ± 13.2	0.1 ± 31.0	0.3 ± 27.6	0.849
Varição do SGRQ atividade	-13.0 ± 20.3	-5.6 ± 24.8	-16.3 ± 37.9	-11.9 ± 26.0	0.595
Varição do SGRQ impacto	-10.2 ± 20.2	-14.5 ± 20.1	-13.2 ± 20.2	-12.0 ± 19.8	0.813
Varição do SGRQ Total	-10.6 ± 18.2	-8.5 ± 14.6	-11.8 ± 22.4	-10.4 ± 18.1	0.904

AOP: ausência obstrução persistente; OPM: obstrução persistente moderada; OPG: obstrução persistente grave; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire

Tabela 10: Variação das variáveis clínicas em 12 anos quanto a melhora na qualidade de vida

Evolução em 12 anos	Melhora na qualidade de vida		Total (n = 50)	p-valor
	Não (n = 21)	Sim (n = 29)		
Variação do IMC (kg / m ²)	1.1 ± 4.3	0.3 ± 5.4	0.6 ± 5.0	0.596
Variação do ACT	-2.6 ± 4.7	3.6 ± 5.2	1.0 ± 5.8	< 0.001
Variação do ACQ	0.4 ± 1.3	-0.6 ± 1.0	-0.2 ± 1.2	0.011
Variação do VEF1/CVF pré BD	-11.5 ± 10.6	-8.2 ± 10.5	-9.6 ± 10.6	0.291
Variação do VEF1/CVF pós BD	-10.3 ± 10.5	-4.6 ± 14.6	-7.0 ± 13.2	0.113
Variação do VEF1 pré BD	-0.3 ± 0.5	-0.1 ± 0.5	-0.2 ± 0.5	0.089
Variação do VEF1 pós BD	-0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.5	-0.1 ± 0.5	0.100
Variação do VEF1 pré BD %	-8.1 ± 14.7	-0.9 ± 16.9	-3.9 ± 16.3	0.116
Variação do VEF1 pós BD %	-6.8 ± 14.4	1.6 ± 16.8	-1.8 ± 16.3	0.072
Variação do CVF pré BD	0.1 ± 0.6	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.6	0.360
Variação do CVF pré BD %	-1.5 ± 14.7	4.3 ± 18.8	1.8 ± 17.3	0.227
Variação do CPT	-0.1 ± 0.9	-0.2 ± 0.4	-0.2 ± 0.7	0.656
Variação do CPT %	3.8 ± 22.7	-0.4 ± 9.7	1.6 ± 16.9	0.459
Variação do VR	0.0 ± 1.0	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.8	0.939
Variação do VR %	20.2 ± 91.8	9.7 ± 35.9	14.6 ± 67.1	0.644
Variação do VR/CPT	4.0 ± 12.6	2.2 ± 7.7	3.0 ± 10.2	0.591
Variação do DLCO	-1.7 ± 7.6	-0.3 ± 3.4	-0.9 ± 5.6	0.481
Variação do DLCO %	-3.0 [-24.0; 2.0]	-2.0 [-21.2; 4.8]	-3.0 [-23.5; 2.0]	0.452
Variação do Raw	-1.2 ± 2.5	-1.1 ± 2.0	-1.2 ± 2.2	0.923
Variação do Raw %	-93.5 ± 204.1	-63.0 ± 111.0	-75.4 ± 153.7	0.604
Variação do Neutrófilos no escarro	-25.0 ± 35.0	-25.1 ± 31.1	-25.1 ± 32.5	0.990
Variação do Eosinófilos no escarro	3.9 ± 22.1	-10.8 ± 15.6	-4.1 ± 20.0	0.018
Variação do FeNO	-1.4 [-13.2; 12.5]	-5.0 [-8.2; 6.9]	-3.0 [-10.9; 10.7]	0.820
Variação do IgE	-194.6 ± 436.3	-156.9 ± 458.0	-172.7 ± 444.9	0.769
Variação do Corticoide inal. diário	-80 [-480; 1120]	-480 [-480; 320]	-280 [-480; 670]	0.248

Evolução em 12 anos	Melhora na qualidade de vida		Total (n = 50)	p-valor
Variação do Corticoide oral diário	0.0 [-20.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [-10.0; 0.0]	0.178
Variação n° exacerbações último ano	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [-1.0; 0.0]	0.0 [-1.0; 0.0]	0.300
Alteração status Rinite	5 (23.8%)	4 (13.8%)	9 (18.0%)	0.464
Alteração status Sinusite	6 (28.6%)	6 (20.7%)	12 (24.0%)	0.738
Alteração status DRGE	7 (33.3%)	12 (41.4%)	19 (38.0%)	0.768
Alteração status Tuberculose	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Alteração status Diabetes	3 (14.3%)	1 (3.4%)	4 (8.0%)	0.297
Alteração status Hipertensão	3 (14.3%)	4 (13.8%)	7 (14.0%)	> 0.999
Alteração status ICO	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0.420
Alteração status Rinite	5 (23.8%)	4 (13.8%)	9 (18.0%)	0.464

IMC: índice massa corpórea; ACT: teste controle de asma; ACQ: questionário controle de asma; BD: broncodilatador; VEF1: volume expiratório forçado 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; Raw: resistência via aérea; Raw: resistência de via aérea; DLCO: capacidade de difusão pulmonar; IgE: imunoglobulina E; FeNO: óxido nítrico exalado; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; ICO: insuficiência coronariana.

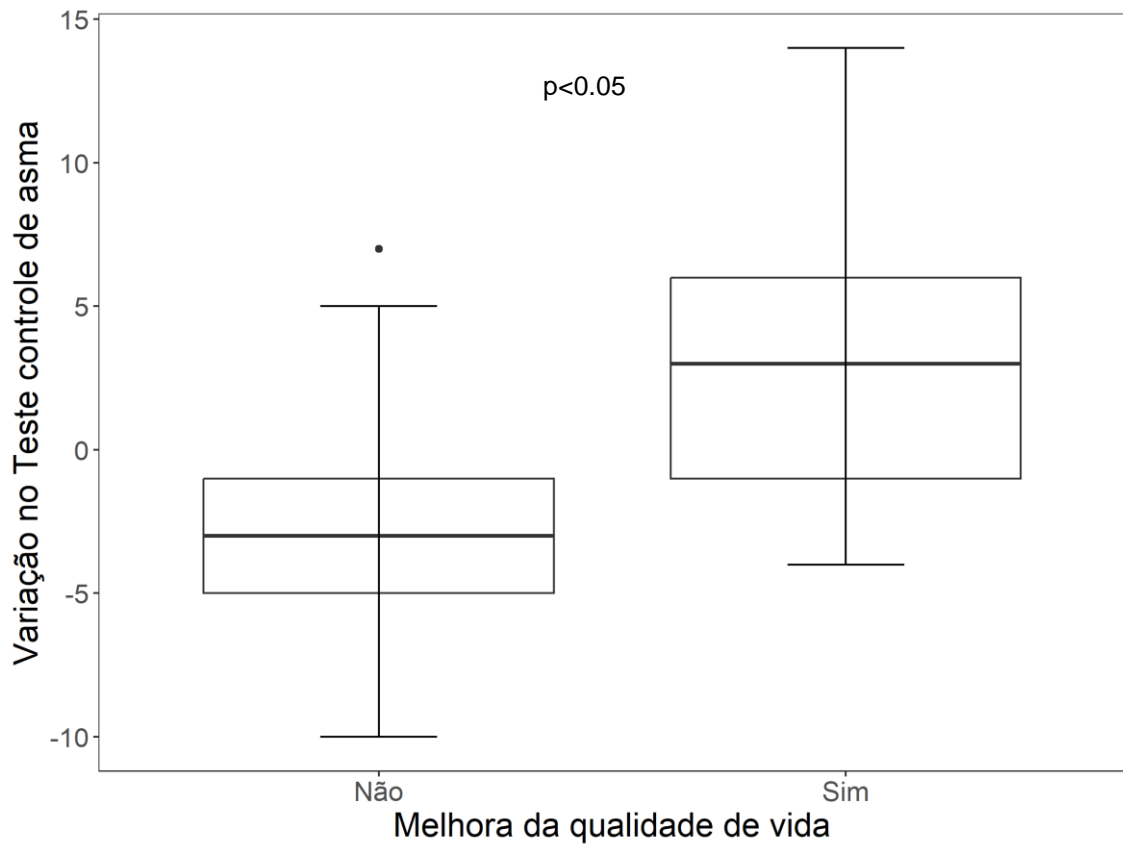


Figura 7: Comparação da variação do teste de controle de asma entre os grupos com e sem melhora de qualidade de vida

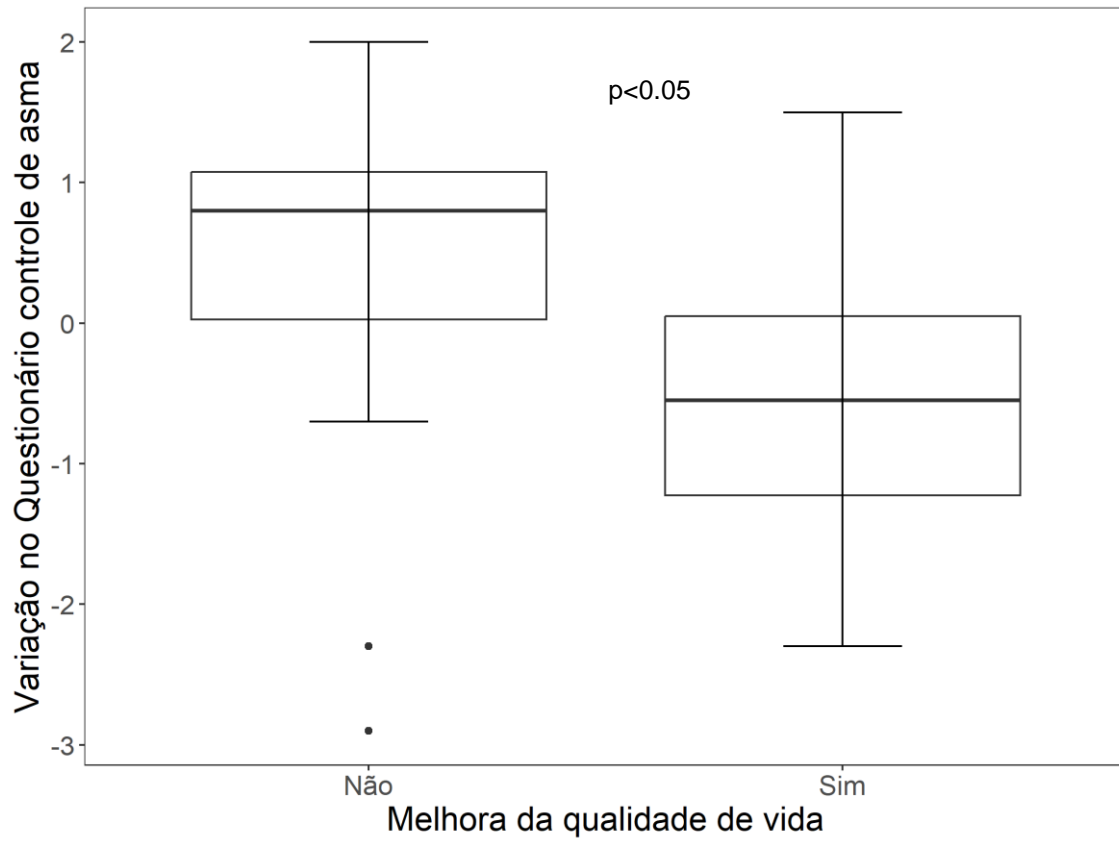


Figura 8: Comparação do questionário de controle de asma entre os grupos com e sem melhora da qualidade de vida

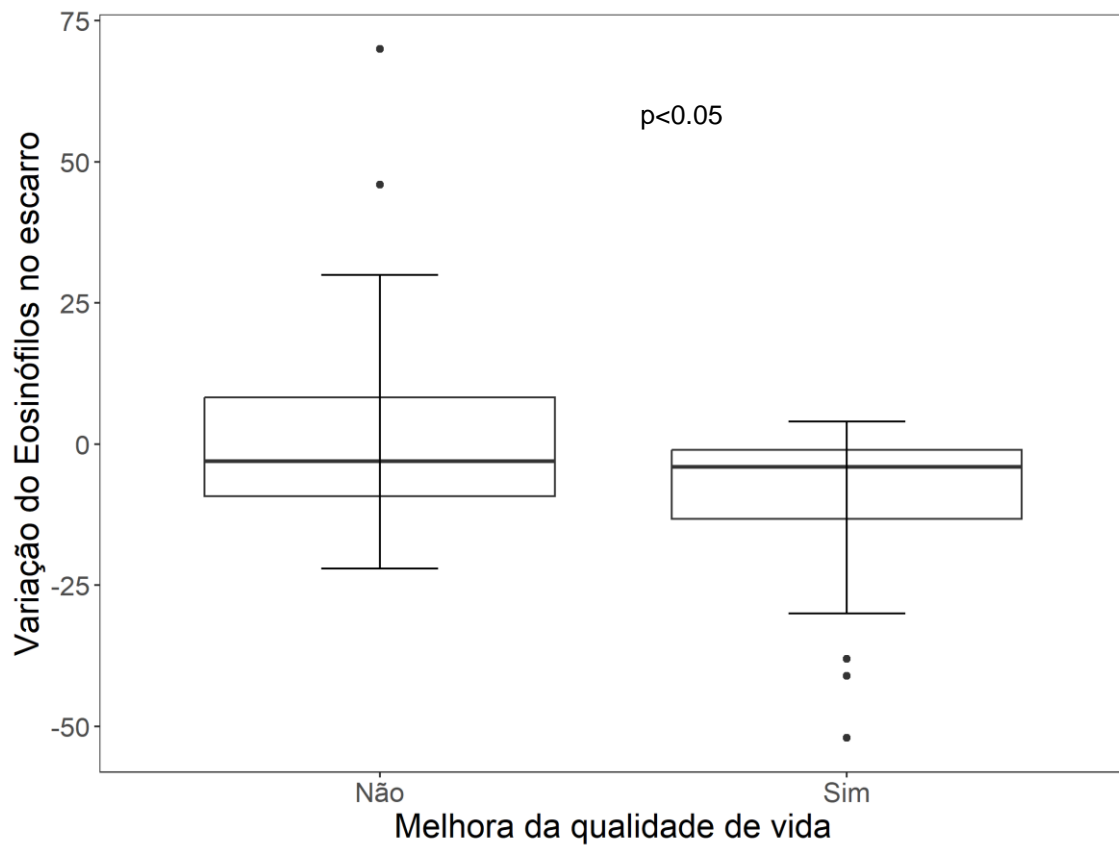


Figura 9: Comparação da variação de eosinófilos no escarro entre os grupos com e sem melhora da qualidade de vida

As variáveis selecionadas inicialmente, para o ajuste do modelo de regressão logística para melhora da qualidade de vida, foram as que na análise univariada (Tabela 10) apresentaram p-valor ≤ 0.10 , ou seja: variação do Teste controle de asma, variação do Questionário controle de asma, variação do VEF1 pré broncodilatador, variação do VEF1 pós broncodilatador, variação do VEF1 pós broncodilatador % e variação dos eosinófilos no escarro. O modelo final, com melhor ajuste está apresentado na Tabela 11. Temos que para o aumento de uma unidade na **variação do teste controle de asma** (p-valor = 0.002), a chance de melhora da qualidade de vida aumenta em 46% e para cada unidade a mais na **variação de eosinófilos no escarro** (p-valor = 0.021), a chance de melhora na qualidade de vida diminui em 8%.

Durante o período do presente estudo, alguns dados e resultados parciais obtidos, foram publicados em 2 resumos para congressos internacionais^(42,43) e em um artigo de periódico⁽⁴⁴⁾. Os 3 trabalhos estão apresentados na seção de Anexos.

Tabela 11: Modelo de regressão logística ajustado para melhora na qualidade de vida

	Odds ratio (OR)	IC 95%		p-valor
Varição do teste controle de asma	1.46	1.15	1.84	0.002
Varição de eosinófilos no escarro	0.92	0.85	0.99	0.021

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi baseado em uma coorte de pacientes com asma grave acompanhados desde 2005. Três artigos publicados, citados na Introdução e Revisão da Literatura, mostram as características mais importantes desde o início e os resultados após as intervenções terapêuticas, bem como as características inflamatórias e fisiopatológicas. Considerando que a população está vinculada e cadastrada em nosso serviço, acompanhada de consultas médicas regulares e recebendo medicação gratuita, tornou-se obrigatório olhar para o que aconteceu com a asma dela ao longo do tempo. Comparando as mesmas variáveis antes e depois, podemos entender a heterogeneidade da evolução da asma grave, possivelmente além da análise baseada em fenótipos ou clusters.

Os resultados clínicos encontrados no presente estudo mostram que a maioria das variáveis clínicas, bem como a dose diária de corticoide inalatório e o IMC não sofreram alterações. O controle clínico, medido por ACT e ACQ, permaneceu semelhante a anteriormente, em torno de 30% de pacientes controlados apenas. Por outro lado, os episódios de exacerbação da asma diminuíram significativamente e o percentual de comorbidades aumentou, com significância para DRGE e Rinite.

A porcentagem do desfecho de pacientes com obstrução persistente da função pulmonar após 12 anos foi de 80%, um aumento expressivo quando comparado com a porcentagem inicial de 50% . O VEF1 em litros diminuiu 11,8% e a relação VEF1/CVF diminuiu 14%, ambos estatisticamente significativos, representativos do desfecho primário do estudo, que era a taxa de perda de função pulmonar. A evolução funcional, a partir das medidas da

pletismografia, da oscilometria de impulso e do washout de nitrogênio, adicionalmente, expressa um grande comprometimento funcional, condicionando o fator de risco a um pior prognóstico clínico indicado pela estratégia GINA⁽¹⁾.

A medida do perfil de escarro induzido normalizou após o tempo com uma redução significativa na porcentagem de eosinófilos e neutrófilos. O menor nível de FeNO sustentado reforça que os participantes têm melhor controle inflamatório. É importante destacar que apenas 10% dos pacientes utilizavam tratamento imunobiológico com anti-IgE.

A introdução de drogas imunobiológicas específicas para tratar pacientes com asma grave mudou as respostas quando adicionadas às estratégias tradicionais de corticosteroides usadas em nosso estudo. Conforme citado acima, o omalizumabe foi aplicado continuamente durante o acompanhamento em 6 de nossos pacientes, que tiveram boa melhora ao longo do tempo. Mas o acesso a esses medicamentos é muito caro para oferecê-los gratuitamente. Enquanto isso, uma boa resposta é eficaz em 3 a 5%⁽¹³⁾. Estudos transversais recentes com outros biológicos têm um resultado melhor em comparação com alguns de nossos resultados, incluindo melhora significativa no controle da asma e na função pulmonar^(31,32,66). No entanto, nem todos os asmáticos graves do estudo atingiram os resultados esperados. O fato de não termos imunobiológicos disponíveis neste período de avaliação pode ser considerado uma limitação, pois não utilizamos todas as modalidades terapêuticas atuais para o controle da doença. Por outro lado, isso também acaba sendo um ponto positivo do estudo, pois nossa coorte pode ser um

controle histórico da evolução de pacientes com asma grave sem imunobiológicos.

Em nossa coorte, verificamos que o baixo controle clínico encontrado, medido por ACT e ACQ, é semelhante a outras populações de asmáticos graves^(26,67), assim como a maior prevalência de mulheres e de elevado IMC. Observamos, ainda, um alto percentual de comorbidades nestas coortes, o que também é característico entre nossos pacientes, com destaque ao aumento percentual delas ao longo dos 12 anos de seguimento, especialmente DRGE, sendo a nossa coorte a que possui maior taxa de prevalência desta patologia.

O valor dos fenótipos na evolução da doença dos pacientes ainda é controverso. Bourdin et al.⁽⁶⁸⁾ avaliaram o prognóstico da análise de cluster para identificar resultados específicos associados a diferentes fenótipos de asma grave após um ano de seguimento com tratamento otimizado. Não houve alteração nos escores do questionário de controle da asma em nenhum dos grupos, assim como nas taxas de exacerbações, tempo até a primeira exacerbação e tratamentos necessários entre eles. A probabilidade de que cada cluster estaria associado a um padrão evolutivo diferente de tratamento não foi encontrada.

Dados do British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry permitiram avaliar os resultados e a estabilidade de clusters específicos de asma grave após um seguimento médio de 3 anos⁽⁶⁹⁾. De uma população de 349 asmáticos graves, também foram identificados 5 clusters. A taxa de exacerbação diminuiu significativamente nos clusters 1, 2 e 4 e foi associada a

uma diminuição significativa no número de eosinófilos no sangue periférico nos clusters 2 e 4. A estabilidade dentro dos clusters foi baixa, de 52% para todo o grupo, sendo melhor no cluster 2 (71%) e pior no cluster 4 (25%). Este estudo foi capaz de identificar fenótipos distintos de asmáticos graves, com resultados específicos após o seguimento, mas com baixa estabilidade dos clusters.

A heterogeneidade dos perfis clínicos da asma indica a necessidade de intervenções e tratamentos precisos que podem ser classificados de várias formas. Os fenótipos mais comuns são descritos como a) inflamação eosinofílica das vias aéreas, b) inflamação neutrofílica das vias aéreas, d) inflamação mista eosinofílica e neutrofílica, c) paucigranulocítica, não inflamatória, d) obstrução variável e hiperresponsiva e e) obstrução fixa^(20,21). Os fenótipos inflamatórios são mais prevalentes em pacientes asmáticos graves, mas os fenótipos não inflamatórios podem promover alterações estruturais, como o remodelamento das vias aéreas, e podem se sobrepor aos fenótipos inflamatórios, contribuindo para a obstrução das vias aéreas. Essas alterações estruturais podem ser caracterizadas por deposição de colágeno, tornando as vias aéreas menos complacentes, proliferação da musculatura lisa das vias aéreas e produção excessiva de muco.

A decisão de realizar a reanálise 12 anos depois foi ao acaso, com a expectativa de rever a evolução desta população, considerando que diferentes marcadores de gravidade isolados nos permitiriam rever mudanças nos fenótipos definidos anos atrás e, eventualmente, indicar novos tratamentos que passaram a ser utilizados no tratamento da asma grave. A busca por coortes de asmáticos graves em bancos de dados tradicionais mostrou que a maioria

deles foi reavaliada entre 1 e 3 anos. Já o estudo Tenor II, teve uma avaliação após 10 anos de seguimento de sua coorte^(70,71). A comparação entre o perfil de nossa coorte e o de Tenor mostra semelhanças e diferenças: os pacientes de nossa coorte apresentaram maior percentual de comorbidades durante o seguimento, mas os pacientes com asma mal controlada parecem iguais. Por outro lado, as exacerbações foram comuns em ambos os estudos, mas em nosso grupo houve redução significativa ao longo do tempo, provavelmente relacionada à adesão ao tratamento baseado em medicamentos contínuos e gratuitos, diferente do estudo Tenor II. O perfil alérgico parece o mesmo, com maior nível de eosinófilos séricos em nossa coorte, porém sem aumento significativo após 12 anos de seguimento.

A grande diferença notável é que os valores médios \pm DP do VEF1% previstos para a função pulmonar dos pacientes brasileiros são pelo menos 20% menores do que os dos pacientes do estudo Tenor II^(70,71), além dos valores de CVF e VEF1/CVF que também são menores, denotando que nossos asmáticos tem maior severidade do ponto de vista funcional. Diferença semelhante também é observada em comparação com outras coortes de asmáticos graves, como no estudo do UBIOPRED⁽²⁶⁾, o qual mostra valores funcionais maiores que de nossa população. Mesmo outra coorte brasileira, a coorte ambulatorial do Programa de Controle da Asma na Bahia (ProAR)^(67,72,73), apresenta valores funcionais maiores que os de nossos pacientes. Esta característica funcional pior, é o que mais difere nossa coorte de outros pacientes com asma grave ao redor do mundo, motivo este que nos

direcionou a justamente escolher o padrão de obstrução funcional como o principal fenótipo a ser estudado em sua evolução.

A perda persistente e contínua da função pulmonar e piora da obstrução ao longo do tempo, fenótipo prevalente em nossa coorte, parece ser o dano crítico nessa população. Alguns desses participantes foram incluídos no estudo internacional chamado “Atlantis”⁽⁷⁴⁾. Este estudo teve como objetivo avaliar se a combinação de biomarcadores e testes fisiológicos medem melhor a presença e a extensão da doença das pequenas vias aéreas (DPVA) em pacientes com asma. A interpretação dos autores expressou que DPVA é uma assinatura complexa e silenciosa da asma que provavelmente é capturada direta ou indiretamente por combinações de testes fisiológicos, incluindo pletismografia corporal, oscilometria de impulso e lavagem de nitrogênio com respiração múltipla. A DPVA está presente em pacientes com todas as gravidades da asma, mas é particularmente prevalente na doença grave. Esta foi a razão pela qual decidimos verificar alguns desses testes em nossa coorte de asma após 12 anos de acompanhamento (Tabelas 3 e 4). Os resultados mostram um grande impacto nas medidas distintas das pequenas vias aéreas, indicando pior aprisionamento aéreo e maior hiperinsuflação, potencializando doença de nível obstrutivo.

Outro ponto interessante é que avaliando a evolução dos fenótipos, baseados na obstrução funcional (Figuras 4 e 5) foi possível, também, evidenciar em nosso estudo, que o perfil inflamatório neutrofílico no escarro e o FeNO podem ser preditores dessa piora na função pulmonar (Tabela 6; Figura 6). Numa análise baseada em regressão logística, pudemos confirmar que

aumento de neutrófilos no escarro e maior valor de FeNO estão associados a maior chance de piora evolutiva funcional ao longo do tempo (Tabela 7). Vimos, em todo caso, que a quantidade de neutrófilos no escarro em nossos pacientes diminuiu significativamente após 12 anos, o que não aconteceu com o FeNO, sugerindo que este último seja o melhor preditor de nosso estudo em relação à evolução fenotípica observada.

Já a quantidade de eosinófilos no escarro não mostrou associação com piora da função pulmonar. Estudos recentes que avaliaram fenótipo eosinofílico, baseado em nível de eosinófilos séricos, na asma grave, também não encontraram associação com função pulmonar^(67,75). Por outro lado, em um subconjunto de pacientes asmáticos, contagens aumentadas de eosinófilos no sangue e/ou no escarro foram identificadas como um fator de risco para exacerbações de asma^(76,77). Em nosso estudo tivemos uma redução significativa de eosinófilos nos escarro e do número de exacerbações, reforçando essa relação.

Mais recentemente, duas outras coortes internacionais avaliaram a evolução de pacientes asmáticos ao longo do tempo. O West Sweden Asthma Study (WSAS)⁽⁷⁸⁾ foi um estudo sobre asma de larga escala, multidisciplinar e representativo da população sueca, longitudinal, que foi criado em 2008 com o objetivo global de contribuir para uma melhor compreensão de asma em adultos. Suas descobertas até o momento mostram um aumento de 54% no uso de medicamentos para asma entre as décadas de 1990 e 2000, impulsionado principalmente por um quádruplo aumento do uso de corticosteroides inalatórios. Cerca de 36% dos asmáticos expressaram pelo

menos um sinal de grave indicador de asma, com desempenho pulmonar diferencial, inflamação e sensibilização alérgica entre os asmáticos com diferentes sinais de asma grave. Diferentemente de nosso estudo, não avaliaram a evolução específica de pacientes com asma grave. Já um estudo de uma coorte Franco-Canadense⁽⁷⁹⁾ fez um acompanhamento de 125 participantes desta coorte para explorar a aparecimento, persistência e progressão da asma ao longo de 10 a 20 anos. Os resultados encontrados foram: diminuição de função pulmonar (relação VEF1/CVF) em asmáticos e não asmáticos, sendo o grupo asmático a maioria com asma leve, além da não variação significativa de eosinófilos no sangue. Porém, um ponto discutível deste estudo é que a caracterização de asma grave e leve foi feita baseada em auto questionário, respondido pelos pacientes. Novamente, não houve uma avaliação específica na evolução das variáveis associadas à asma grave, como em nosso estudo.

Finalmente, e provavelmente o melhor resultado de nossa pesquisa, é a grande melhora na qualidade de vida medida pelo escore do questionário respiratório (SGRQ): com exceção do domínio dos sintomas (de acordo com ACQ e ACT), os outros 3 domínios e o escore total mostraram uma grande melhora, incluindo 62% dos pacientes com uma melhora documentada em uma vida melhor com base na diferença mínima clinicamente importante (4 pontos ou mais). Conforme evidências prévias, a melhora na qualidade de vida provavelmente está relacionada a uma diminuição significativa nas exacerbações da asma⁽¹⁸⁾. Apesar dessa associação não ter sido vista, diretamente, em nossa pesquisa, é de grande importância observar que

ocorreu uma redução significativa do número de exacerbações e do uso de corticóide oral em nossos pacientes, o que, mesmo não correspondendo à qualidade de vida, conforme os instrumentos aplicados, é extremamente relevante para a vida atual e futura dos asmáticos, além de que exacerbação pode ser um grande índice relacionada à gravidade da doença⁽⁸⁰⁾.

No presente estudo, a melhora da qualidade de vida foi associada com menor nível de eosinófilos no escarro (Tabelas 10 e 11; Figura 9), denotando que, além da queda das exacerbações, o controle inflamatório também é fator relevante para este desfecho, o qual independentemente dos marcadores tradicionais, é o que mais interessa na visão do paciente.

Em estudo recente, Athanazio et al.⁽⁷⁵⁾ compararam pacientes asmáticos graves com fenótipo eosinofílico (eosinófilos séricos >300 cells/mm³) e não eosinofílico (eosinófilos séricos ≤ 300 cells/mm³) e não foram evidenciadas diferenças significativas na qualidade de vida, medida pelo SGRQ, assim como na função pulmonar. Lima-Matos et al.⁽⁶⁷⁾, usando como base nível de eosinófilos séricos ≥ 260 cells/mm³ ou < 260 cells/mm³, também não evidenciaram diferenças na qualidade de vida ao comparar fenótipo eosinofílico de não eosinofílico. Porém, em nenhum desses estudo foi utilizada a quantidade de eosinófilos no escarro induzido para tais comparações, sendo um diferencial positivo de nosso estudo.

Um outro fator que evidenciamos, o qual se associa à melhora da qualidade de vida e com grande impacto, foi o controle clínico, medido por ACT e ACQ (Tabelas 10 e 11; Figuras 7 e 8), achado este concordante com outros

estudos^(26,67). Contudo, em nossa pesquisa vimos que somente cerca de um terço dos pacientes estavam controlados mesmo após evolução de 12 anos (Tabela 1). Isso pode explicar o único domínio do questionário de qualidade de vida do SGRQ que não apresentou melhora significativa, que foi justamente o domínio dos sintomas.

Por outro lado, não foi observada relação da melhora de qualidade de vida com função pulmonar e não houve diferença dela entre os grupos de fenótipos funcionais, ou seja, grupo AOP, OPM e OPG.

De qualquer forma a significativa melhora da qualidade de vida em geral, além da queda das exacerbações e redução importante do uso de corticóide oral, mesmo que contrastando com uma evolução ruim do ponto de vista de função pulmonar, sinaliza para um desfecho favorável, numa coorte de asmáticos graves, que na grande maioria nem teve acesso a terapias modernas, como imunobiológicos. Devido a gravidade de nossos pacientes esperávamos, a princípio, uma maior taxa de mortalidade ao longo do tempo, o que surpreendentemente não ocorreu após 12 anos de seguimento. Mesmo, os 5 óbitos observados neste período, não foram relacionados à asma. Nosso estudo mostra que mesmo em indivíduos graves e com piora funcional evolutiva significativa, ainda é possível atingir controle inflamatório e melhorar qualidade de vida. Talvez esse perfil de doente necessite um longo prazo de acompanhamento regular e terapia adequada (independente da terapia) para se obter este desfecho. Esta pode ser mais uma resposta em relação à asma grave.

7 CONCLUSÕES

Ao longo de 12 anos de seguimento, houve manutenção de doses mais elevadas de medicamentos, mas os pacientes não foram controlados, conforme medidas pelo ACT e ACQ. A média de IMC permaneceu a mesma e a proporção de pacientes com rinite, sinusite e DRGE aumentou ao longo do tempo, sendo essas as comorbidades mais comuns.

Houve piora funcional significativa, evidenciada pela diminuição de VEF1 e relação VEF1/CVF, e a evolução para fenótipo com obstrução persistente da função pulmonar após 12 anos foi de 80%, um aumento expressivo quando comparado com a porcentagem inicial de 50%, associado positivamente com o FeNO e quantidade de neutrófilos no escarro. Os dados mais recentes das características funcionais pulmonares das pequenas vias aéreas mostram, claramente, que as vias aéreas desses pacientes graves são globalmente afetadas.

A redução de padrão inflamatório e de exacerbações é possível em pacientes com asma grave que evoluem com piora funcional ao longo do tempo. Observamos redução significativa tanto do perfil eosinofílico quanto neutrofílico no escarro induzido, com menor nível de IgE sérica e os mesmos valores de FeNO, além de uma redução significativa na média de exacerbações e no uso diário de corticosteróide oral.

Asmáticos graves podem apresentar melhora significativa da qualidade de vida, mesmo com piora funcional ao longo do tempo. Observamos melhora significativa em todos os domínios do score do St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), exceto domínio sintomas, em 62% dos pacientes. Essa

melhora foi associada com menor quantidade de eosinófilos no escarro e com melhores pontuações de controle clínico, pelo ACT e ACQ.

8.1 ANEXO A: TCLE

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: “Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis fenótipos e estudo fisiopatológico da associação com obesidade”
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Rafael Stelmach
Cargo/função: Médico Assistente - Inscrição conselho regional nº: CRM – SP: 53505

PESQUISADOR EXECUTANTE: Nilton Gonçalves dos Santos Junior
Cargo/função: Médico Pós-Graduando - Inscrição conselho regional nº: CRM – SP: 97882
3. DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Divisão de Pneumologia HC FMUSP Incor

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa chamado: “Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis fenótipos e estudo fisiopatológico da associação com obesidade”. Este estudo tem o objetivo de avaliar a velocidade de perda da função pulmonar e o controle da doença em pessoas com diferentes características de asma e a relação da asma com a obesidade.

Justificativa: Pessoas com asma podem evoluir com perda da função pulmonar ao longo dos anos e dificuldade de controlar a doença, mesmo com tratamento adequado. Isso pode ocorrer por causa de certas diferenças que cada pessoa tem, como, por exemplo, presença de alergia, presença de outras doenças associadas, época que os sintomas começaram e principalmente a associação com obesidade. Este estudo procurará entender quais destes fatores estão mais relacionados com a gravidade da asma ao longo do tempo e como a obesidade se relaciona com a doença.

Benefícios: ao participar deste estudo você contribuirá para um melhor entendimento sobre a asma, suas associações e suas manifestações, o que poderá ser aplicado futuramente para melhor controle da doença.

Se concordar em participar deste estudo, você deverá comparecer a aproximadamente 3 consultas, nas quais deverá responder alguns questionários para avaliar o controle de sua asma e realizar alguns exames, que serão explicados a seguir:

- Espirometria (exame de sopro) antes e depois da utilização de um medicamento broncodilatador para avaliar a sua capacidade respiratória;
- Prova de função pulmonar completa – pletismografia que consiste de um exame no qual você irá soprar o ar do interior dos pulmões através de um aparelho que irá realizar diversas medidas da sua capacidade pulmonar;

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

- Determinação do óxido nítrico exalado que é uma substância que pode ser medida no ar que nós expiramos (eliminamos), sendo a sua coleta realizada através da expiração do ar dos pulmões em um aparelho;
- Oscilometria por impulso que é um teste simples, no qual você soprará algumas vezes num aparelho sem a necessidade de manobras forçadas respiratórias e irá permitir a avaliação da resistência de seus brônquios;
- Exame de escarro induzido que é realizado com a coleta de escarro eliminado após inalação de uma solução salina a 3% e que será analisado posteriormente em relação à quantidade e tipos de células encontrados para avaliação da inflamação que está ocorrendo no interior dos brônquios;
- Tomografia de tórax de alta resolução que consiste de um exame de imagem, semelhante a um exame de radiografia de tórax e que possibilita a avaliação das imagens dos pulmões.
- Hemograma completo que é realizado em uma amostra de sangue, para analisar a quantidade e os tipos de células que estão presentes no sangue.

Desconforto ou Riscos Esperados: durante os exames de espirometria e pletismografia você poderá ter a sensação de tontura devido ao esforço de soprar, mal estar que é passageiro e que desaparece após o término do exame. Em alguns casos a prova de sopro poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada. Na determinação do óxido nítrico exalado você poderá sentir alguma tontura pelo esforço de soprar o ar dos pulmões, mas que não representa risco. Na coleta de escarro induzido você poderá sentir tosse e/ou chiado no peito devido à inalação com a solução salina a 3%, que serve para estimular e ajudar você a eliminar o catarro do interior dos pulmões; caso isso aconteça você será medicado com medicação broncodilatadora (spray de beta₂ de curta ação) para tratamento dos sintomas. Em alguns pacientes a inalação com solução salina a 3% poderá desencadear crise de asma que será prontamente tratada. Na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução você não sentirá dor ou desconforto, pois ficará deitado em um aparelho (tomógrafo) que irá realizar as imagens do seu pulmão utilizando radiação, mas em uma quantidade que não causa risco para você e para sua doença. Na oscilometria de impulso você não sentirá dor ou desconforto, pois não realizará manobras de sopro forçadas. O hemograma é realizado com a coleta de uma amostra de sangue que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou a formação de uma mancha roxa na pele que ocorre por vazamento de sangue após a picada da veia, mas que não representa risco.

Durante o decorrer do estudo, se estiver dentro dos critérios de inclusão pré-estabelecidos, você poderá ser convidado a participar de uma outra etapa do projeto, na qual pessoas portadoras de obesidade serão encaminhadas para tratamento cirúrgico de redução de estômago (cirurgia bariátrica), com a finalidade de redução de peso corporal e tratamento da obesidade. Caso seja convidado para ser submetido a tal cirurgia, você poderá aceitar ou não e mesmo que não aceite poderá participar de todo o resto do estudo, já explicado anteriormente.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

O voluntário tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem direito à privacidade. Toda informação obtida neste estudo que possa ser identificada com seu nome, permanecerá confidencial. Seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo, sem o seu expresso consentimento.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

O acesso ao projeto é de forma voluntária. Não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo. Nas visitas que forem agendadas fora das consultas de rotina, para realização dos procedimentos, você terá seus custos com transporte e alimentação ressarcidos pela equipe de pesquisa. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. É garantida, ao participante, indenização caso ocorra danos à sua saúde decorrentes da pesquisa, conforme normas da Resolução 466/12. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal Dr. Rafael Stelmach e o investigador executante Dr. Nilton Gonçalves dos Santos Junior podem ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Instituto do Coração (Incor), 5º andar, Divisão de Pneumologia, no telefone (11) 2661-5695. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar tel.: (11) 2661-7585, 2661-1548 e 2661-1549.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação da evolução clínica, inflamatória e funcional de uma população de asmáticos graves adultos, baseado em possíveis fenótipos e estudo fisiopatológico da associação com obesidade”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Rafael Stelmach) ou Pesquisador Executante (Nilton Gonçalves dos Santos Junior) sobre minha decisão em participar nesse projeto. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino 2 vias deste termo de consentimento e recebo uma via de igual teor assinada e rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ___/___/___

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/___

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° _____ SEXO: () M () F

DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___

ENDEREÇO: _____ N° _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° _____ SEXO: () M () F

DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___

ENDEREÇO: _____ N° _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

8.2 ANEXO B: Ficha clínica do estudo, incluindo questionários ACT, ACQ e SGRQ

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA, INFLAMATÓRIA E FUNCIONAL DE UMA
POPULAÇÃO DE ASMÁTICOS GRAVES ADULTOS, BASEADO EM POSSÍVEIS
FENÓTIPOS E ESTUDO FISIOPATOLÓGICO DA ASSOCIAÇÃO COM OBESIDADE**

FICHA CLÍNICA - ASMA GRAVE – PROTOCOLO (Nº)

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Fone: _____

Reg HC: _____ CPF: _____

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

Checklist

Visita	V1	V2	V3
Dias	0		
Consentimento Informado	X		
Critério de Inclusão	X		
Critério de Exclusão	X		
Ficha Clínica	X		
ACT	X		
ACQ	X		
SGRQ	X		
Coletas de dados gerais	X		
Classificação da Gravidade	X		
Avaliação de gravidade	X	X	X
Espirometria		X	
Pletismografia		X	
Escarro Induzido		X	
TC de tórax		X	
Dosagem Óxido Nítrico			X
Washout Nitrogênio			X
Oscilometria			X
Hemograma + IgE			X

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	SIM	NÃO
Idade a partir de 18 anos e diagnóstico de asma moderada a grave (GINA), em seguimento no ambulatório da Divisão de Pneumologia;		
Pacientes não fumantes, fumantes ou ex-fumantes de < 10 maços.ano. Para fumantes, < 10 maços.ano e com asma de início antes do início do tabagismo.		
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	SIM	NÃO
Gestantes		
Pacientes com história de neoplasia, HIV+ ou outros comorbidades que possam interferir na condução do estudo		
Paciente sem condições de compreensão dos procedimentos do estudo ou que não sejam capazes de dar o seu consentimento livre e esclarecido		
Pacientes com outras doenças pulmonares como DPOC, bronquectasias, fibrose cística ou outras doenças pulmonares que possam interferir na avaliação do estudo		
Não adesão ao tratamento habitual para asma		
Exacerbação pulmonar até 30 dias antes da primeira avaliação do estudo		

V1 - Dia 0 (Seleção): DATA DA CONSULTA : ___/___/___

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

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

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

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

- **ASMA há (____) anos**

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

Internações último ano: (____)

Internações últimos 2 anos (____)

UTI: 1. Sim 2. Não (____)

EOT: 1. Sim (____) Nº vezes (____) 2. Não (____)

PCR: 1. Sim (____) Nº vezes (____) 2. Não (____)

- **DADOS DEMOGRÁFICOS**

Sexo: F () M () Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____

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

Renda Familiar (R\$ mensal): 1. < 180,00 2. 180,00 – 400,00

3. 401,00 – 700,00 4. 701,00 – 1000,00 5. > 1000,00 ()

- DOENÇAS ASSOCIADAS E HÁBITOS

Rinite () Sinusite () Dermatite () Refluxo GE () Disf de CV () Transtorno
ansiedade/depressão () Vasculite () DM () HAS () ICO () Sd Cushing ()

Bronquiolite () Doença reumática ()

História de TBC () Bronquectasias () Osteoporose ()

Ronco alto () Hipersonia diurna () Obesidade ()

Piora da asma no período menstrual: Sim () Não () NA ()

Piora da asma com ácido acetil salicílico ou AINH: Sim () Não ()

Peso : _____ Altura: _____ IMC : _____

Tabagismo : 1. Nunca fumou 2. Passivo 3. Ex-fumante 4. Fumante ()

Caso fumante/ex-fumante:

Início em (ano) _____ Parou em (ano) _____

Cig / dia : _____ Maços-ano: _____

Outros diagnósticos: _____

Exposição Ocupacional:

Função	Ano	Afastado	
		Sim	Não



- Teste de Controle da Asma:

- 1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?
- O tempo todo () 1 Ponto
 - A maior parte do tempo () 2 Pontos
 - Algumas vezes () 3 Pontos
 - De vez em quando () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos
- 2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?
- Mais de uma vez por dia () 1 Ponto
 - Uma vez por dia () 2 Pontos
 - 3 a 6 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes por semana () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos
- 3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?
- 4 ou mais noites por semana () 1 Ponto
 - 2 ou 3 noites por semana () 2 Pontos
 - Uma vez por semana () 3 Pontos
 - Uma ou duas vezes () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos
- 4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?
- 3 ou mais vezes por dia () 1 Ponto
 - 1 ou 2 vezes por dia () 2 Pontos
 - 2 ou 3 vezes por semana () 3 Pontos
 - Uma vez por semana ou menos () 4 Pontos
 - Nunca () 5 Pontos
- 5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?
- Não controlada () 1 Ponto
 - Mal controlada () 2 Pontos
 - Um pouco controlada () 3 Pontos
 - Bem controlada () 4 Pontos
 - Completamente controlada () 5 Pontos

Questionário de Controle da Asma (ACQ)

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou por causa de sua asma, durante a noite?	0 Nunca 1 Quase nunca 2 Poucas vezes 3 Várias vezes 4 Muitas vezes 5 Muitíssimas vezes 6 Incapaz de dormir devido a asma
2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas de asma, quando você acordou pela manhã?	0 Sem sintomas 1 Sintomas muito leves 2 Sintomas leves 3 Sintomas moderados 4 Sintomas um tanto graves 5 Sintomas graves 6 Sintomas muito graves
3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?	0 Nada limitado 1 Muito pouco limitado 2 Pouco limitado 3 Moderadamente limitado 4 Muito limitado 5 Extremamente limitado 6 Totalmente limitado
4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?	0 Nenhuma 1 Muito pouca 2 Alguma 3 Moderada 4 Bastante 5 Muita 6 Muitíssima
5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?	0 Nunca 1 Quase nunca 2 Pouco tempo 3 Algum tempo 4 Bastante tempo 5 Quase sempre 6 Sempre
6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos de broncodilatador de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?	0 Nenhum 1 1-2 jatos na maior parte dos dias 2 3 - 4 jatos na maior parte dias 3 5 - 8 jatos na maior parte dias 4 9 -12 jatos na maior parte dias 5 13 – 16 jatos na maior parte dias 6 Mais de 16 jatos na maior parte dias
Para ser preenchido pela equipe clínica	
7. VEF1 pré broncodilatador VEF1 previsto..... VEF1 % previsto.....	0 >95% previsto 1 95 – 90% previsto 2 89 – 80% previsto 3 79 – 70% previsto 4 69 – 60% previsto 5 59 - 60% previsto 6 <50% previsto

Questionário do Hospital Saint George de qualidade de vida (SGRQ)

Este questionário foi desenvolvido para nos ajudar a saber mais sobre os problemas que sua respiração tem lhe causado e a maneira como isto afeta sua vida. Usamos o questionário para saber que aspectos de sua enfermidade que lhes causam mais problemas.

Por favor, leia cuidadosamente as instruções e pergunte o que não entender.

PARTE 1

Estas perguntas exploram quais problemas respiratórios você teve durante os últimos 3 meses.

Marque com um X somente uma resposta em cada pergunta.

	Quase todos os dias da semana	Vários dias da semana	Poucos dias no mês	Só em caso de infecções respiratórias	Nunca
1. Durante os últimos 3 meses, tem tossido:	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2. Durante os últimos 3 meses, houve expectoração:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Durante os últimos 3 meses, teve falta de ar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durante os últimos 3 meses, teve crises de sibilos (chiados) no peito:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante os últimos 3 meses, quantas vezes teve problemas respiratórios que foram graves ou muito desagradáveis?	Mais de 3 vezes <input type="checkbox"/> (4)	3 vezes <input type="checkbox"/> (3)	2 vezes <input type="checkbox"/> (2)	1 vez <input type="checkbox"/> (1)	Nenhuma vez <input type="checkbox"/> (0)
6. Quanto tempo durou a pior das suas crises respiratórias? (<i>Passe à pergunta 7 caso não tenha havido nenhuma crise grave</i>)	Uma semana ou mais <input type="checkbox"/> (3)	3 dias ou mais <input type="checkbox"/> (2)	1 ou 2 dias <input type="checkbox"/> (1)	Menos de um dia <input type="checkbox"/> (0)	
7. Durante os últimos 3 meses, em uma semana normal, quantos dias tem passado bem (com pouco problema respiratório)?	Nenhum dia bem <input type="checkbox"/> (4)	1 ou 2 dias bem <input type="checkbox"/> (3)	3 ou 4 dias bem <input type="checkbox"/> (2)	Quase todos os dias estive bem <input type="checkbox"/> (1)	Todos os dias estive bem <input type="checkbox"/> (0)
8. Se seu peito chia, é pior pela manhã quando se levanta?	Não <input type="checkbox"/> (0)	Sim <input type="checkbox"/> (1)			

PARTE 2

Seção 1 *Como descreveria sua enfermidade respiratória?*
Marque com um X somente uma resposta

	É meu problema mais importante	Causa muitos problemas	Causa poucos problemas	No me causa problema nenhum
	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)

Se alguma vez houve um trabalho remunerado, marque com um X uma das seguintes opções:

	Meu problema respiratório me obrigou a deixar de trabalhar por completo	Meu problema respiratório interfere (ou interferiu) no meu trabalho ou me fez trocar de emprego	Meu problema respiratório não afetou (ou não afetou) meu trabalho
	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)

Seção 2 *Estas perguntas se relacionam com as atividades que atualmente lhe causam falta de ar. Para cada opção marque com um x verdadeiro ou falso, segundo seu caso.*

	Verdadeiro	Falso
Sentar-se quieto/a ou encostar-se quieto/a na cama	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Durante higiene pessoal ou vestir-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminhar pela casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminhar fora da casa, em um terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir um lance de escadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir por uma rampa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer exercício ou praticar algum esporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 3 *Estas perguntas também têm a ver com sua tosse e a falta de ar que atualmente sofre. Para cada opção marque com um X verdadeiro o falso, segundo seu caso.*

	Verdadeiro	Falso
Dói ao tossir	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Canso ao tossir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falta o ar ao falar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falta o ar ao me agachar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse ou minha respiração me incomodam quando durmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Canso facilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 4 *Estas perguntas se relacionam com outros efeitos que seu problema respiratório pode estar lhe causando atualmente. Para cada opção marque com um X verdadeiro ou falso, segundo seja o caso:*

	Verdadeiro	Falso
Tenho vergonha de tossir ou da minha respiração quando estou com outras pessoas	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Meu problema respiratório é um incomodo para minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assusto ou sinto pânico quando não posso respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto que não posso controlar meu problema respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não creio que meus problemas respiratórios vão melhorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de meu problema respiratório, me tornei uma pessoa frágil ou inválida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer exercícios é arriscado pra mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tudo o que faço me custa muito trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 5 *Estas perguntas se referem a sua medicação. Se você não toma nenhuma, passe diretamente à Seção 6. Para cada opção marque com um X verdadeiro o falso, segundo seu caso*

	Verdadeiro	Falso
A medicação que tomo não me ajuda muito	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Tenho vergonha tomar meus remédios diante de outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho efeitos secundários desagradáveis provocados pela medicação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A medicação que tomo interfere muito em minha vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 6 *Estas são perguntas sobre como suas atividades podem ser afetadas por sua respiração. Em cada pergunta marque com um X verdadeiro a opção de verdadeiro, uma ou mais partes da pergunta se aplicam a você devido a seu problema respiratório, do contrário, marque-a como falsa.*

	Verdadeiro	Falso
	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Levo muito tempo para higiene pessoal e para me vestir		
Não posso tomar banho ou levo muito tempo para fazê-lo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminho mais lentamente que outras pessoas ou preciso parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levo muito tempo para terminar os afazeres domésticos ou preciso parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caso queira subir um andar pelas escadas, tenho que ir lentamente o parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se me apresso ou caminho mais rápido, tenho que diminuir a velocidade ou parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna mais difícil subir ladeiras, escadas carregando coisas, regar as plantas, jogar bola, dançar com meus filhos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna mais difícil carregar coisas pesadas, trabalhar no campo, caminhar rápido (8 km/h) ou jogar futebol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna difícil fazer trabalho manual muito pesado, correr, andar de bicicleta ou praticar esportes dinâmicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 7 *Gostaríamos de saber de que forma seu problema respiratório afeta sua vida diária. Por favor, marque com um X a opção de verdadeiro ou falso. (Lembre-se que deve marcar a opção verdadeiro somente nos casos em que sua respiração lhe impedir a realizar essa atividade)*

	Verdadeiro	Falso
Não posso praticar esportes ou fazer exercícios	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Não posso sair para me distrair ou para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso fazer os serviços domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso me mover para longe da minha cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A seguir há uma lista com outras atividades que seu problema respiratório pode impedi-lo de realizar. Não é necessário que as marque, são somente alguns exemplos de como a falta de ar pode afetar sua vida.

- Sair para caminhar ou passear com uma criança no carrinho
- Fazer os serviços domésticos ou regar o jardim
- Ter relações sexuais
- Ir à igreja ou a algum lugar para se divertir
- Sair quando faz mau tempo ou estar em habitações muito úmidas
- Visitar a família ou os amigos, ou brincar com seus filhos

Por favor anote outras atividades importantes que seu problema respiratório o impede de realizar

Por último, marque com um X a opção que melhor descreve em que seu problema respiratório o afeta:

Não me impede de fazer nada do que eu gostaria de fazer

 (0)

Impede-me de fazer uma ou duas coisas que gostaria de fazer

 (1)

Impede-me de fazer a maioria das coisas que gostaria de fazer

 (2)

Impede-me de fazer tudo que gostaria de fazer

 (3)

MEDICAÇÃO UTILIZADA:

- Beta Adrenérgico curta ação : inalatório () oral ()
Qual? _____ Dose e frequência: _____
- Corticosteróide inalado () - contínuo () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Corticosteróide enteral () - contínuo () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Corticosteróide parenteral () - contínuo () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Beta Adrenérgico de longa duração ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Associação β_2 + corticosteróide inalatório ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Xantina oral () Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
Nível sérico _____
- Antagonista de leucotrieno () regular () intermitente ()
Qual? _____
Dose _____ Tempo: _____ (anos) (meses)
- Outros medicamentos: _____

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

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

Medicação utilizada para tratamento da exacerbação: _____

RESUMO – VISITA 1

V1 – Dia – 0	SIM	NÃO
Consentimento Informado		
Critérios de Inclusão		
Critérios de Exclusão		
Ficha Clínica		
ACT + ACQ		
Medicação Utilizada		
Agendar PFP simples		
Agendar Pletismografia		
Agendar TC		
Entregar folha orientações próxima visita		
Retorno em ... dias		

V2 – (Exames parte 1): DATA DA CONSULTA: ____/____/____

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

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

- Medicação utilizada: _____

- Adiar visita: Sim (____) Não (____)

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

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

	Predito	Obtido	% Pred	Pós-BD	%Pós BD	%Δ
CVF						
VEF ₁						
VEF ₁ /CVF						

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

alça expiratória normal () achatada ()

- Pletismografia (data : ____/____/____)

	Predito	Obtido	%
CPT			
VR			
VR/CPT			
DLCO			
DL/VA			

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

alça expiratória normal () achatada ()

- TC de tórax (data : ____/____/____)

RESUMO – VISITA 2

V2 – Dia	SIM	NÃO
Realizou PFP simples		
Realizou Pletismografia		
Realizou medida FeNO		
Realizou TC de tórax		
Entregar folha orientações próxima visita		
Retorno em ____ dias		

V3 - (Exames parte 2): DATA DA CONSULTA : ____/____/____

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

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

- Medicação utilizada: _____

- Adiar visita: Sim (____) Não (____)

- Oscilometria (data : ____/____/____)

Rsr total (cmH2O/L/s)	Rsr total (% pred)	Rsr central (cmH2O/L/s)	Rsr central (% pred)	Rsr periférica (cmH2O/L/s)	Fres (Hz)	Xsr (cmH2o/L/s)

Rsr total (5 Hz), Rsr central (20 Hz), Xsr (5 Hz) e a fre-quência de ressonância (Fres). A Rsr periférica (também chamada de resistência dependente da frequência). A Xsr, quando avaliada em baixa frequência, associa-se com as vias aéreas periféricas e, por isso, foi medida na frequência de 5 Hz.

- Washout de nitrogênio (data : ____/____/____)

ΔN_2 -750-1250	Slope fase III	Volume de fechamento	VR	CPT	Capacidade de fechamento

ΔN_2 -750-1250: É a diferença na concentração do N2 entre 750 mL e 1250 mL do gás expirado (o volume expirado inicial de 750 mL contém gás de espaço morto das fases I e II e, por isso, não é utilizado para avaliar a distribuição da ventilação). Seu valor normal é $\leq 1,5\%$ em adultos saudáveis, sendo ligeiramente maior em idosos onde pode chegar a 3%

Slope da fase III: É a alteração na concentração de N2 entre 25% e 75% do volume expirado. É relatada como % Δ N2 por litro de volume pulmonar, sendo que os valores normais variam entre 0,5% e 1,5%.

Volume de fechamento: É a porção da CV que é exalada após o início do fechamento das vias aéreas (vai do início da fase IV até o VR). O volume de fechamento é geralmente relatado como percentagem da CV, sendo seu valor normal

VR, CPT e capacidade de fechamento (soma do VR mais o volume de fechamento)

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

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

- Coleta hemograma + IgE () Sim / () Não

RESUMO VISITA 3

V3 – Dia	SIM	NÃO
Realizou Oscilometria		
Realizou escarro induzido		
Realizou Washout nitrogênio		
Coleta hemograma + IgE		

8.3 ANEXO C: Resumo apresentado em Congresso ATS 2020, com dados preliminares do presente estudo

C61 ASTHMA: CLINICAL STUDIES / Thematic Poster Session

Clinical, Inflammatory and Functional Evolution of a Brazilian Severe Asthma Cohort (BRASASP): 10 Years of Follow Up Evaluation

N. G. Santos Junior¹, R. M. Lima², R. A. Athanazio³, R. Carvalho-Pinto¹, R. Stelmach⁴; ¹Pulmonary Division, Heart Institute (InCor) Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil, Sao Paulo, Brazil, ²Pulmonary Division, Heart Institute (InCor) Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil, Sao Paulo - SP, Brazil, ³Pulmonary Division, Heart Institute (InCor) Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil, São Paulo, Brazil, ⁴Pulmonary Division, Heart Institute (InCor) Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil, Sao Paulo SP 01332-000, Brazil.

Corresponding author's email: ng.junior@uol.com.br

INTRODUCTION: Different asthma phenotype's characteristics, with the identification of variables that, individually or associated, determine distinct groups of patients has contributed to the understanding of the severity, as well as the difficulty to control/refractory severe asthma, suggesting new therapeutic strategies. However, the evolution of patients according these phenotypes is not definitively established by present clinical studies. After extensive clinical, functional and inflammatory evaluation of a cohort of severe asthma patients first seen over 10 years ago, we can now move forward in understanding and investigating the evolution of these variables over time. **METHODS:** Reassessment of the severe asthma cohort of 61 patients with at least 10 years of treatment and systematic follow-up. Clinical control through ACT and ACQ-7, inflammatory profile by induced sputum cytology and functional parameters measured by plethysmography were reviewed and compared. **RESULTS:** Four (4) patients died from cardiovascular causes and seven dropped out over 10 years of follow-up. Of the 50 patients who remained under regular follow-up, 30% were previously clinically controlled, the same proportion found after 10 years. Mean value forced expiratory volume in 1 s (FEV1) was 58% of predicted and 54.4% after 10 years. The eosinophilic profile was present in 74% in induced sputum and in 43% after 10 years. FEV1 \geq 60% of predicted was found in 54% of patients initially and only 32% after 10 years, although the proportion of patients who responded to bronchodilator was maintained. These functional and inflammatory follow up findings were statistically significant (Figure)*. **CONCLUSION:** After 10 years of regular follow-up with appropriate treatment, we observed a persistent decrease in lung function and in the presence of sputum eosinophilia in patients in our cohort of severe asthmatics. The controlled patients' proportion did not change over time. This follow up scenario confirm how complex must be the severe asthma treatment.

8.4 ANEXO D: Resumo apresentado em Congresso ERS 2020, com dados preliminares do presente estudo

05.02 - Monitoring airway disease

25054

Small airway evolution of a Brazilian severe asthmatic cohort (BRASASP): 10 years follow up

Asthma, Airway management, Spirometry

N. Gonçalves Dos Santos Junior¹, R. Miranda Lima¹, R. Abensur Athanzio¹, R. Maria De Carvalho Pinto¹, J. M. Salge¹, K. Rabe², A. Cukier¹, R. Stelmach¹

¹Incor, Hospital Clinicas, Faculdade Medicina, Universidade Sao Paulo - Sao Paulo (SP) (Brazil),

²LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Centre North, German Centre for Lung Research; Department of Medicine, Christian Albrechts University Kiel - SGrosshansdorf (Germany)

INTRODUCTION: After an extensive clinical, functional and inflammatory evaluation of a cohort of patients with severe asthma, which began more than 10 years ago, we can move forward in understanding and investigating the evolution of variables related to the small airways over time. **METHODOLOGY:** Reassessment of a cohort of 61 patients with severe asthma with at least 10 years of treatment and systematic follow-up. Functional parameters related to the small airway were measured and compared through plethysmography, and correlated with impulse oscillometry measures. Evolution analysis of clinical control and inflammatory/functional profile of this cohort was sent to ATS 2020. **RESULTS:** Variables from 50 patients who are still under regular follow-up were compared. The mean TLC remained the same (109%), while the previous mean RV (170%) was increasing to 188% predicted, without differences. However, the median of the predicted ratio RV / TLC increased statistically significant from 159% to 205%. (Figure) It was also observed a statistically significant correlation ($R=0,38$) between ratio RV/ TLC and current oscillometry measures (5-20 Hz). **CONCLUSION:** After 10 years of regular follow-up with appropriate treatment, we observed a greater obstruction in a small airway in patients in our cohort of severe asthmatics, with a positive correlation between RV/TLC measurements on plethysmography and on impulse oscillometry.

8.5 ANEXO E: Artigo publicado em periódico 2022, com resultados iniciais do presente estudo

JOURNAL OF ASTHMA
<https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2045311>



Check for updates

Changes after 12 years of follow-up severe asthma patients cohort: higher obstruction and comorbidities, but significant better quality of life

N. G. Santos Jr., MD^a, R. M. Lima, MD^a, R. A. Athanazio, MD, PhD^a, R. M. Carvalho Pinto, MD, PhD^a, K. Rabe, MD, PhD^b, A. Cukier, MD, PhD^a and R. Stelmach, MD, PhD^a

^aPulmonary Division, Heart Institute (InCor) Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil; ^bLungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Centre North, German Centre for Lung Research, Grosshansdorf, Germany

ABSTRACT

Background: The Brazilian Cohort of Asthma São Paulo (BRASASP) had a well-characterized severe asthmatic in Brazil, with 12 years of follow-up under standard treatment.

Methods: Sequential assessment of patients with uncontrolled asthma from BRASASP cohort was carried out with 12 years of follow-up, performing exams and comparing with previous measurements.

Results: 50 from the 60 initial patients were reevaluated. Twelve years later, FEV1 and the FEV1/FVC ratio have significantly decreased, with a rate of loss of lung function of 11.8 and 14%, respectively, and worsening in small airway parameters such as RV/TLC, BMI, The Asthma Control Test (ACT) and Asthma Control Questionnaire (ACQ) scores haven't changed. However, exacerbations decreased by 56%. Mean daily inhaled corticosteroid use was similar over time, but daily oral corticosteroid use decreased, in addition to a significant reduction in induced sputum eosinophilic and neutrophilic profile and serum IgE. Rhinitis, sinusitis, and GERD were the main comorbidities. In quality of life according to respiratory questionnaire SGRQ, total score showed a huge improvement (62% of patients).

Conclusions: There was significant decrease in FEV1 and FEV1/FVC. Data of pulmonary functional small airway characteristics show globally affected airways. Although higher doses of medications, patients were still uncontrolled, but with reduction of exacerbations, daily use of oral corticosteroid, less eosinophils and neutrophils in induced sputum and lower levels of IgE. Improvement in quality of life in 62% of patients.

ARTICLE HISTORY

Received 22 November 2021

Revised 14 February 2022

Accepted 18 February 2022

KEYWORDS

Asthma; asthma control; airway inflammation; airway obstruction; quality of life

Introduction

According to the refractoriness of the response to treatment, severe asthma may be expressed by phenotypes in some distinct groups: individuals with frequent severe exacerbations, with relative clinical stability between them; those who experience irreversible airway obstruction; and others who depend on daily systemic corticosteroids for disease control (1). Brazilian Severe Asthma São Paulo Cohort (BRASASP) study started in 2005 and included a population of 74 patients with severe asthma, not controlled despite treatment. At the end of recruitment, it was possible to document five phenotypic groups of patients using cluster analysis according to hierarchical variables, such as atopy, age of onset of disease, sputum eosinophilia and airflow limitation (2).

Reviews in the last 5 years show that the more consistent division of phenotypes in patients with severe asthma is still based on 3 previously described clusters (presence of atopy, eosinophilia, age at onset of asthma) and a newer criterion for the presence of comorbidities (3) remarkably like the cohort studied by our group (2), except for the presence of persistent obstruction in our patients.

So far, no alone marker predict the pulmonary evolution of most patients with severe asthma, and which patients are at a higher risk of developing persistent airflow obstruction or accelerated loss of lung function, factors that determine the severity of asthma. Nor is it determined whether, and how much, phenotype-based treatment provides better disease control and impact on prognosis. Because we have

CONTACT N. G. Santos Jr. ngjunior@uol.com.br Pulmonary Division, Heart Institute (InCor) Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dr. Eneas de Carvalho Aguiar Av., 44, São Paulo, SP05403-900, Brazil.

© 2022 Taylor & Francis Group, LLC

an extensive initial assessment, an ideal scenario to advance the understanding and investigation of the standardized follow-up evolution of this rare disease, the aim of this study was to evaluate the rate of loss of lung function in patients with severe asthma, who remain in regular follow-up and who have been receiving adequate therapy for 12 years. In addition to comparing current clinical and inflammatory markers with those at the beginning of follow-up.

Methods

Sequential assessment of patients with uncontrolled asthma enrolled in the asthma outpatient clinic from the BRASASP cohort (2) was carried out with 12 years of follow-up. Inclusion and exclusion criteria were defined based on knowledge about severe asthma at that time. The local Institutional Review Board (IRB) approved the study (3.799.410/2020) and it is registered on ClinicalTrials.gov (NCT01089322).

The primary objective was to assess the rate of loss of lung function in patients with severe asthma, who remain in regular follow-up and have been receiving adequate therapy since 2005. Secondary objectives were as follows: (1) Describe risk factors related to the development of persistent airflow obstruction in patients with severe asthma after 12 years of follow-up; (2) Describe predictors (clinical, inflammatory and functional at the center and related peripheral airways) of increased loss of lung function over time in patients with severe asthma; 3) Establish the rate of exacerbations per year in patients with severe asthma after 12 years of follow-up.

Inclusion criteria are age >18 years and diagnosis of moderate to severe asthma according by GINA [4], followed in the outpatient clinic; nonsmokers, smokers, or former smokers of < 10 pack year. For smokers, inclusion criteria included < 10 pack year with the onset of asthma before smoking.

Exclusion criteria were pregnancy; patients with a history of neoplasia, being HIV + or other comorbidities that may interfere in the study; patients with no understanding of the study procedures or who are not able to give their free and informed consent. Patients with other lung diseases, such as COPD, bronchiectasis, cystic fibrosis, or other lung diseases, that may interfere with the study evaluation; nonadherence to standard asthma treatment; inability to perform lung function assessment tests; and asthma exacerbation up to 30 days before the first study evaluation.

The primary endpoint was the rate of loss of lung function. Secondary endpoints included percentage of

patients with persistent obstruction of pulmonary function (FEV1 and FEV1/FVC) during follow-up; mortality over time; asthma control: asthma control questionnaire (ACQ) and asthma control test (ACT); plethysmography measurements: residual volume (RV, L), total lung capacity (TLC, L), functional residual capacity (FRC, L), airway resistance (Raw, kPa * s/L), specific airway conductance (sGaw, 1/kPa * s), carbon monoxide diffusion; Multiple-Breath Nitrogen Washout Test; Sacin, Scond; induced sputum and blood cells; fractional exhaled nitric oxide (FeNO); Saint George Respiratory questionnaire.

Study design

Patients were seen during 3 visits: visit 1 (V1) included patients in the study, according to eligibility and consent criteria. In visits 2 and 3 (V2 and V3) the proposed exams were carried out. The data obtained were compared with measurements previously obtained from the same patients.

Explanation of the exams performed

- Pre- and post-bronchodilator spirometry: assessment of the extent of airflow obstruction
- Complete pulmonary function test (plethysmography): characterize the degree of functional respiratory impairment
- Induced sputum: evaluation of the inflammatory cellularity of the airway
- Impulse oscillometer system and multiple breath nitrogen washout test: establishing the degree of small airway impairment in patients with severe respiratory disease

Support therapy

In clinically controlled patients, medications that are already in use to treat asthma were maintained, as were possible therapies associated with comorbidities. In uncontrolled patients, we use standard therapeutic strategies, recommended by GINA (4) to achieve disease control.

Analysis

Continuous variables were evaluated for normality by Kolmogorov-Smirnoff or Shapiro-Wilk tests and are shown as mean \pm standard deviation or median (IC25% -75%). Paired *t* test or unpaired *t* (independent

groups) was used to analyze the measures on two occasions. Wilcoxon signed ranks test and Mann-Whitney test were also used for group analysis. Categorical variables are presented as numbers and percentages and were analyzed using chi-square. The statistical package Sigma Stat, Sigma Plot and PASW Statistics (SPSS)[®] version 22 were used for statistical analysis. Statistical significance was considered as $p < 0.05$.

Results

Of the 60 initial patients included in the original severe asthma cohort and who completed all phases of the previous study, 5 (8,3%) were lost to follow-up at our outpatient clinic, despite an intense search of the addresses and contacts registered in our database, and 5 (8,3%) died due to cardiovascular causes.

Therefore, a total of 50 patients (83%) were reevaluated. Of these, 35 (70%) are female. Demographic, functional, and other characteristics of the patients evaluated are shown in Table 1. Variables with normal distribution are expressed as mean and standard

Table 1. Demographic and general characteristics of the patients evaluated.

Parameters	n=50
Sex F / M (%)	70/30
Age (years) ^a	55.5 (44–61)
Education (years) ^a	8 (5–11)
Onset of Asthma (years) ^a	5.5 (1–19)
BMI (kg / m ²) ^a	31 ± 5,6
Inhaled corticosteroids dose (mcg/day) ^a	1000 (800–2000)
Oral corticosteroid – number patients (mean mg/day)	1 (5)
ACT ^b	16.2 ± 5.4
ACQ ^b	2.1 ± 1.0
FEV ₁ (L) ^b	1.5 ± 0.53
FEV ₁ (% pred) ^b	54.5 ± 16.4
VEF ₁ /CVF ^b	58.8 ± 11.3
BD Response Yes/No (%)	32/68
TLC (L) ^b	5.6 ± 1.1
TLC (% pred) ^a	108 (97–122)
RV (L) ^a	2.8 (2.4–3.3)
RV (% pred) ^a	186 (147–205)
RV/TLC ^a	52.5 (45–60)
Raw (cmH ₂ O/L/s) ^a	3.6 (2.4–4.8)
Raw (% pred) ^a	214.7 ± 99
DLCO (% pred) ^b	94 ± 23.4
Eosinophiles (mm ³ serum) ^a	263.5 (147–499)
IgE (IU / mL) ^a	250.5 (122–523)
FeNO (ppb) ^a	26 (14.3–40)
Rhinitis (%)	94
Sinusitis (%)	62
GERD (%)	94
Tuberculosis (previous) (%)	8
Diabetes mellitus (%)	24
Systemic arterial hypertension (%)	54

BD=bronchodilator.

^aValues expressed as median (interquartile 25–75%).

^bValues expressed as mean ± SD.

deviation and those with non-normal distribution are expressed as median and interquartile range 25–75%.

The newer data of pulmonary functional small airway characteristics, not measured at baseline, including, oscillometry and NO Washout measures, are shown in Table 2.

Comparative analysis of clinical, functional, and inflammatory evolution

The current and previous data were compared from the 50 patients who continued under regular follow-up. Approximately 30% were only clinically controlled previously, a proportion that has been maintained today. No statistical differences were found regarding ACT and ACQ, although some patients had higher ACT levels afterwards (Table 3). Interestingly, the inhaled corticosteroids budesonide or fluticasone (adjusted for budesonide equivalence) daily dose over time was similar, suggesting treatment stability (for patients and medical staff). However, we observed a significant reduction in the average of exacerbations (Table 3) and a reduction in the daily use of oral corticosteroid: 15 patients used an average daily dose of 20 mg of prednisone in the past and now only 1 (one) is using it, with a daily 5 mg prednisone dose. Although the mean BMI remained the same, a significant increase in the proportion of comorbidities was also observed, mainly in relation to rhinitis, sinusitis, and GERD (gastro esophageal reflux). (Table 3).

Functional evolution of patients shows a worsening in the mean FEV₁, FEV₁/FVC ratio, with a significant rate of loss of lung function over 12 years of follow-up. That decrease in FEV₁ volumes and the ratio FEV₁/FVC has a significant impact for obstructive disease. (Table 4) In addition, an increase in RV/TLC, Raw and the loss of significant DLCO denote a greater degree of air trapping and worsening of lung function over the course of the study (Table 5).

Table 2. Functional small airway characteristics.

Parameters	n=49
Oscillometry:	
R 5-20 [(cmH ₂ O/ (L/s)) ^a	6.3 ± 2.0
Nitrogen multiple washout:	
Scond VT ^a	0.05 (0.02–0.07)
Sacin VT ^a	257.1 (104.7–329.5)
Sacin VT % pred ^a	0.24 (0.2–0.4)
Sacin VT % pred ^a	353.5 (235.4–530.4)
FRC (L) ^a	3.4 (2.7–4.8)

SCond: conductive flow heterogeneity; Sacin: acinar flow heterogeneity; FRC: Functional residual capacity.

^aValues expressed as median (interquartile 25–75%). R-5-20: small airways resistance.

^bValues expressed as mean ± SD.

Table 3. Clinical Evolution.

Parameters n=50	Before	After (12 years)	p
ACT ^a	14 (12–20)	17 (12–20)	NS
ACQ ^b	2.3 ± 1.02	2.1 ± 1.0	NS
ACT ≥ 20 – n patients (%)	13 (26)	16 (32)	
ACQ < 1.5 – n patients (%)	14 (28)	13 (26)	
Exacerbations last year (episodes) ^b	0.74 ± 1.6	0.32 ± 0.8	0.03
Inhaled corticosteroids dose (mcg/day) ^a	1280 (1280–1280)	1000 (800–2000)	NS
Oral corticosteroid – number patients (mean mg/day)	15 (20)	1 (5)	
BMI (kg / m ²) ^b	30.3 ± 6.5	31 ± 5.6	NS
Rhinitis (%)	76	94	
Sinusitis (%)	42	62	
GERD (%)	56	94	
Tuberculosis (previous) (%)	8	8	
Diabetes mellitus (%)	16	24	
Systemic arterial hypertension (%)	40	54	

^aValues expressed as median (interquartile 25–75%).

^bValues expressed as mean ± SD.

Table 4. Functional evolution.

Parameters n=50	Before	After (6 years)	After (12 years)	p
FEV ₁ (L)	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.5 ± 0.5 ^b	0.005
FVC ₁ (% pred)	50.4 ± 20.6	61 ± 17.2	54.5 ± 16.4 ^b	0.023
FVC (L)	2.5 ± 0.9	2.7 ± 0.8	2.6 ± 0.8	NS
FVC (% pred)	72.7 ± 19.5	76.9 ± 15.2	74.6 ± 16	NS
FEV ₁ /FVC	68.4 ± 13	64.1 ± 9.6	58.8 ± 11.3 ^b	< 0.001

Values expressed as mean ± SD. FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced vital capacity 1st sec; FEV₁/FVC: ratio.

Lung function loss rate (12 years):

FEV ₁ (L)	11.8
FEV ₁ /FVC	14

Values expressed as a percentage.

Table 5. Functional Evolution (plethysmography).

Parameters n=50	Before	After (12 years)	p
TLC (L) ^b	5.7 ± 1.1	5.6 ± 1.1	NS
TLC (% pred) ^a	109 (101.7–117.2)	108 (97–122)	NS
RV (L) ^b	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8	NS
RV (% pred) ^a	168 (136.5–191.2)	186 (147–205)	NS
RV/TLC ^a	50 (41.7–56)	52.5 (45–60)	0.022
RV/TLC (% pred) ^b	158.5 ± 31.6	217.9 ± 70.3	< 0.001
Raw ^b	5.1 ± 2.4	3.8 ± 1.8	0.002
Raw (% pred) ^a	253 (207.2–379.8)	197 (144–265)	0.002
DLCO (% pred) ^a	106 (91–117.8)	91 (82.8–111.2)	0.008

TLC: total lung capacity; RV: residual volume, RV/TLC ratio; Raw: airway resistance; DLCO: lung diffusion capacity.

^aValues expressed as median (interquartile 25–75%).

^bValues expressed as mean ± SD.

On the other hand, we observed a significant reduction both, in the eosinophilic and neutrophilic profiles in induced sputum, with a lower level of serum IgE and the same values of FeNO (Table 6), which suggests that patients are adherent to the high dose of inhaled steroid anti-inflammatory treatment.

Regarding the assessment of quality of life, we observed a significant improvement in all domains of St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score, with 31 patients (62%) reaching a drop of 4 points or more in the final SGRQ score (Table 7).

Discussion

This paper is based on a retrospective review of a cohort of severe asthma patients followed since 2005. Considering that the population is linked to and registered in our service, followed by regular medical visits, and receiving free medication, we thought it was mandatory to look at what happened with their asthma over time. Some of similar published studies of our one included new patient during follow up and probably could find mixed results. We believe that severe asthma patients must be analyzed for long time to understand the impact of quality of life with or without traditional and new medicines.

The clinical results found in the present study show that clinical variables like daily dose of inhaled corticosteroids and BMI did not change. Conversely, asthma exacerbation episodes fell significantly, and the percentage of comorbidities has risen. The primary endpoint percentage of patients with persistent pulmonary function obstruction was found in 100% of participants. FEV₁ (L) decreased 11.8% and ratio FEV₁/FVC decreased 14% (both statistically significant). Functional evolution from plethysmography measurements, on the other hand, express a huge functional impairment, conditioning the risk factor for a worse clinical prognosis indicated by the GINA strategy. The profile measure of induced sputum normalized after time with a significant reduction in the percentage of both eosinophils and neutrophils. The lower level of sustained FeNO reinforces that participants have better inflammatory control. It is important to highlight that only 10% of volunteers used immunobiological treatment with anti-IgE. Finally, and probably the best research results, is the huge improvement in the quality of life measured by the respiratory questionnaire (SGRQ) score: except for the symptoms domain (in accordance with

Table 6. Inflammatory evolution.

Parameters n=50	Before	After (12 years)	p
Eosinophils (induced sputum %) ^a	8 (2–14.7)	2 (0–7)	0.01
Neutrophils (induced sputum %) ^b	56.2 ± 19.1	31.7 ± 28.9	<0.001
IgE ^c	348.5 (152–748)	250.5 (122–523)	0.004
FeNO ^d	27.6 (21.2–36.7)	26 (14.2–40)	NS

^aValues expressed as median (interquartile 25–75%).

^bValues expressed as mean ± SD.

^dFeNO: exhaled nitric oxide.

Table 7. SGRQ score.

Parameters n=50	Before	After (12 years)	p
SGRQ symptoms	52.8 ± 24	52.9 ± 25.5	NS
SGRQ activity	72.5 ± 23.2	60.3 ± 24.8	0.002
SGRQ impact	50.7 ± 19.7	38.9 ± 23.8	< 0.001
SGRQ Total	58.1 ± 19	47.6 ± 22.6	< 0.001

Values expressed as mean ± SD.

SGRQ Total decrease ≥ 4 points n (%)	31 (62%)
---	-----------------

ACQ and ACT) the 3 other domains and the total score showed a huge improvement, including 62% of patients with a documented improvement in a better life based on the minimum clinically important difference (4 points or more). This finding in quality of life is probably related to a significant decrease in asthma exacerbations (5) and, regardless of traditional markers, it is what interests the patient response most.

The persistent and continuous loss of pulmonary obstruction over time, a prevalent phenotype of our cohort, seems to be the critical damage in this population. Some of those participants were included in the international study called "Atlantis" (6). This study aimed to assess whether the combination of biomarkers and physiological tests best measure the presence and extent of small airways disease (SAD) in patients with asthma. The authors' interpretation expressed that SAD is a complex and silent signature of asthma that is likely to be directly or indirectly captured by combinations of physiological tests, including body plethysmography, impulse oscillometry, and multiple breath nitrogen washout. SAD is present across patients with all severities of asthma, but it is particularly prevalent in severe disease. This was the reason we decided to check some of those tests at our asthma cohort after 12 years of follow-up (Tables 2 and 5). The results show a huge impact on the distinct small airways measures, indicating worse air trapping and higher hyperinflation, enhancing obstructive level disease and probably impaired a best clinical control.

The decision to perform the reanalysis 12 years afterwards was at random, with the expectation of

reviewing the evolution of this population, considering that different isolated severity markers would allow us to review changes in the phenotypes defined years ago and, eventually, indicate new treatments that started to be used in treatment of severe asthma. The search for cohorts of severe asthmatic patients in traditional databases showed that most of them were reevaluated between 1 and 3 years. Apparently, only one had an evaluation after 10 years, the Tenor study (7). The comparison between the profile of our cohort and that of Tenor shows similarities and differences. Patients in our cohort had a higher percentage of comorbidities during follow-up, but poorly controlled asthma patients seem the same. On the other hand, exacerbations were common in both studies, but in our group, there was a significant reduction over time, probably related to adherence to treatment based on continuous and free medicines, which is different from the Tenor study. The allergic profile looks the same, with a higher level of eosinophils in our cohort. The remarkable huge difference is pulmonary function values mean ± SD FEV1% predicted of Brazilian patients is at least 20% lower than that of patients in the Tenor study.

The introduction of specific immunobiology drugs to treat severe asthma patients has changed the responses when added to traditional corticosteroid strategies used in our study. As cited above, omalizumab was continuously applied during follow-up in 6 of our patients who had good improvement over time. But the access to these drugs is too expensive to offer them free of charge. In the meantime, a good response is effective in 3 to 5% (2). Recent transversal studies with other biologics have a better outcome compared with some of our results, including significant improvement in asthma control and pulmonary function. However, not all severe asthmatic patients in the study reached the expected results. The fact that we do not have immunobiological drugs available in this period of evaluation could be considered a limitation, as we do not use all current therapeutic modalities to control the disease. On the other hand, this also ends up being a positive point of the study, as our cohort can be a historical control of the

evolution of patients with severe asthma without immunobiological drugs.

The heterogeneity of asthma clinical profiles indicates the need for precision interventions and treatment that can be classified in many ways. Most common phenotypes are described as a) eosinophilic airway inflammation, b) neutrophilic airway inflammation, d) mixed eosinophilic and neutrophilic inflammation, c) paucigranulocytic, non-inflammatory, d) hyperresponsive and variable obstruction, and e) fixed obstruction (8). Inflammatory phenotypes are more prevalent in severe asthmatic patients, but non-inflammatory phenotypes can promote structural changes, such as airway remodeling, and may be superimposed on the inflammatory phenotypes, contributing to airway obstruction. These structural changes may be characterized by collagen deposition, making the airways less compliant, proliferation of airway smooth muscle, and excess mucus production.

Conclusions

In Summary, there was a significant change in FEV₁, as functional evolution of patients shows a worsening in the mean FEV₁, FEV₁/FVC ratio. The newer data of pulmonary functional small airway characteristics show clearly that airways of those severe patients are globally affected. There was a maintenance of higher doses of medications, but the patients were not controlled measured by ACT and ACQ. There was significant reduction in the average of exacerbations and in the daily use of oral corticosteroid. The mean BMI remained the same and the proportion of patients with rhinitis, sinusitis and GERD increased over time, these being the most common comorbidities. A significant reduction both in the eosinophilic and neutrophilic profiles in induced sputum with a lower level of serum IgE and the same values of FeNO was observed. In quality of life, we observed a significant improvement in all domains of St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score in 62% of the patients.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

Funding

This study was supported by AstraZeneca Brazil through an investigator-initiated grant (ESR-17-13208).

ORCID

N. G. Santos Jr. <http://orcid.org/0000-0001-5451-059X>
R. Stelmach <http://orcid.org/0000-0002-5132-1934>

References

1. Bel BD, Sousa A, Fleming L, Bush A, Fan Chung K, Versnel J, Wagene AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH, Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66(10):910-917. doi:10.1136/thx.2010.153643.
2. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, Rabe KF, Stelmach R. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012;106(1):47-56. doi:10.1016/j.med.2011.08.013.
3. Ray A, Raundhal M, Oriss TB, Ray P, Wenzel SE. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2394-2403. doi:10.1172/JCI84144.
4. GINA - Global initiative for asthma. 2020 [accessed 2020 Dec]. <https://ginasthma.org/gina-reports>.
5. Athanazio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FL, Rached S, Rabe K, Cukier A, Stelmach R. Can severe asthmatic patients achieve asthma control? A systematic approach in patients with difficult to control asthma followed in a specialized clinic. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):153. doi: 10.1186/s12890-016-0314.
6. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, Papi A, Van der Molen T, Rabe L, Siddiqui S, the ATLANTIS study group, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):402-416. doi:10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
7. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, Foreman AJ, Szeffler SJ, Zeiger RS, Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens Study Group. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1590-1597.e9. PMID: 28797732. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.014.
8. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. doi:10.1056/NEJMr1608969.

9 REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 11 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://ginasthma.org/>
2. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med*. março de 2017;5(3):224–34.
3. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 15 de julho de 2017;131(14):1723–35.
4. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 19 de março de 2012;12:204.
5. Asthma [Internet]. [citado 11 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, organizador. Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; 2014. 180 p.
7. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol Publicacao of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2020;46(1):e20190307.
8. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global

- asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* julho de 2004;114(1):40–7.
9. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol.* julho de 2002;110(1):58–64.
 10. FitzGerald JM. Psychosocial barriers to asthma education. *Chest.* outubro de 1994;106(4 Suppl):260S-263S.
 11. de Oliveira MA, Faresin SM, Bruno VF, de Bittencourt AR, Fernandes AL. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J.* outubro de 1999;14(4):908–14.
 12. Salto Júnior JJ, Wandalsen G, Naspitz CK, Solé D. Asthma and respiratory disease mortality rates in the state of Sao Paulo, Brazil: 1970-1996. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2002;30(1):30–5.
 13. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, et al. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):120-129.e3.
 14. Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.* janeiro de 2007;13(1):19–23.
 15. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de julho de 2005;172(2):149–60.

16. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics, and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med.* janeiro de 2012;106(1):47–56.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* fevereiro de 2014;43(2):343–73.
18. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* setembro de 2003;22(3):470–7.
19. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* janeiro de 2004;92(1):32–9.
20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* fevereiro de 2007;119(2):405–13.
21. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe

- Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de fevereiro de 2010;181(4):315–23.
22. Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M, Comhair SAA, et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de fevereiro de 2012;185(4):356–62.
23. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax.* outubro de 2011;66(10):910–7.
24. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* setembro de 1999;160(3):1001–8.
25. van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* setembro de 2009;124(3):615–7, 617.e1-2.
26. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* novembro de 2015;46(5):1308–21.

27. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet Lond Engl*. 26 de junho de 1999;353(9171):2213–4.
28. Macedo P, Hew M, Torrego A, Jouneau S, Oates T, Durham A, et al. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with non-severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. novembro de 2009;39(11):1668–76.
29. Athanazio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FLA, Rached S, Rabe K, Cukier A, et al. Can severe asthmatic patients achieve asthma control? A systematic approach in patients with difficult to control asthma followed in a specialized clinic. *BMC Pulm Med*. 16 de novembro de 2016;16(1):153.
30. Ferreira DS, Carvalho-Pinto RM, Gregório MG, Annoni R, Teles AM, Buttignol M, et al. Airway pathology in severe asthma is related to airflow obstruction but not symptom control. *Allergy*. março de 2018;73(3):635–43.
31. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 25 de setembro de 2014;371(13):1189–97.
32. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet Lond Engl*. 2 de julho de 2016;388(10039):31–44.

33. Ray A, Raundhal M, Oriss TB, Ray P, Wenzel SE. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest*. 1º de julho de 2016;126(7):2394–403.
34. Papi A, Saetta M, Fabbri L. Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? *Eur Respir J*. fevereiro de 2017;49(2):1700053.
35. Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J*. fevereiro de 2017;49(2):1602135.
36. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. julho de 2019;144(1):1–12.
37. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de agosto de 2008;178(3):218–24.
38. Prospero MCF, Sahiner UM, Belgrave D, Sackesen C, Buchan IE, Simpson A, et al. Challenges in identifying asthma subgroups using unsupervised statistical learning techniques. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de dezembro de 2013;188(11):1303–12.
39. Schatz M, Hsu JWY, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. junho de 2014;133(6):1549–56.

40. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. agosto de 2011;38(2):310–7.
41. Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J, et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de setembro de 2013;188(5):550–60.
42. Santos Junior N g. d., Lima R m., Athanazio R a., Carvalho-Pinto R, Stelmach R. Clinical, Inflammatory and Functional Evolution of a Brazilian Severe Asthma Cohort (BRASASP): 10 Years of Follow Up Evaluation. Em: C61 ASTHMA: CLINICAL STUDIES [Internet]. American Thoracic Society; 2020 [citado 19 de novembro de 2022]. p. A5648–A5648. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A5648
43. Junior NGDS, Lima RM, Athanazio RA, Pinto RMDC, Salge JM, Rabe K, et al. Small airway evolution of a Brazilian severe asthmatic cohort (BRASASP): 10 years follow up. *Eur Respir J* [Internet]. 7 de setembro de 2020 [citado 19 de novembro de 2022];56(suppl 64). Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/2235
44. Santos NG, Lima RM, Athanazio RA, Carvalho Pinto RM, Rabe K, Cukier A, et al. Changes after 12 years of follow-up severe asthma patients cohort:

- higher obstruction and comorbidities, but significant better quality of life. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 30 de março de 2022;1–6.
45. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. janeiro de 2004;113(1):59–65.
46. Juniper EF, O’Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. outubro de 1999;14(4):902–7.
47. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D’Oliveira Júnior A, Cruz AA. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *J Bras Pneumol Publicacao of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2010;36(2):159–66.
48. Mapi Research Trust Scientific – Life Science Qualitative qPCR Analysis Virus Assays [Internet]. 2021 [citado 26 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.mapi-research.fr/>
49. 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 Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. outubro de 2008;34(10):756–63.
50. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. abril de 2006;100(4):616–21.

51. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* setembro de 1991;85 Suppl B:25–31; discussion 33-37.
52. Sousa TCD, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* junho de 2000; 26:119–28.
53. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J.* março de 2002;19(3):405–13.
54. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest.* maio de 2008;133(5):1232–42.
55. Olin AC, Bake B, Torén K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest.* junho de 2007;131(6):1852–6.
56. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest.* março de 1956;35(3):327–35.
57. Brusasco V, Crapo R, Viegi G, American Thoracic Society, European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J.* julho de 2005;26(1):1–2.

58. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. março de 2013;41(3):507–22.
59. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. setembro de 2014;146(3):841–7.
60. Shirai T, Kurosawa H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2016;55(6):559–66.
61. Araújo JFSB de. Oscilometria de impulso: avaliação da função pulmonar em crianças pré-escolares [Internet]. Universidade Federal de Pernambuco; 2017 [citado 26 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/29632>
62. Bednarek M, Grabicki M, Piorunek T, Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir Med*. 2020; 170:105952.
63. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 1996;154(2 Pt 1):308–17.
64. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. setembro de 2002; 37:9s–18s.
65. Athanazio RA. Avaliação das vias aéreas por tomografia computadorizada em pacientes com asma grave não controlada após otimização terapêutica

- e sua correlação com aspectos funcionais [Internet] [Doutorado Direto em Pneumologia]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2017 [citado 13 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5150/tde-01032017-123103/>
66. Schoettler N, Streck ME. Recent Advances in Severe Asthma. *Chest*. março de 2020;157(3):516–28.
67. Lima-Matos A, Ponte EV, de Jesus JPV, Almeida PCA, Lima VB, Kwon N, et al. Eosinophilic asthma, according to a blood eosinophil criterion, is associated with disease severity and lack of control among underprivileged urban Brazilians. *Respir Med*. dezembro de 2018; 145:95–100.
68. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. novembro de 2014;134(5):1043–50.
69. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PloS One*. 2014;9(7): e102987.
70. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. maio de 2018;141(5):1590-1597.e9.

71. Haselkorn T, Szeffler SJ, Chipps BE, Bleecker ER, Harkins MS, Paknis B, et al. Disease Burden and Long-Term Risk of Persistent Very Poorly Controlled Asthma: TENOR II. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(7):2243–53.
72. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J.* março de 2010;35(3):515–21.
73. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A, Almeida PCA, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity, and socioeconomic status. *Respir Med.* janeiro de 2020; 161:105817.
74. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* maio de 2019;7(5):402–16.
75. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *J Bras Pneumol Publicacao of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2022;48(3): e20210367.
76. Malinovsky A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination

- Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol.* outubro de 2013;132(4):821-827.e1-5.
77. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khattry DB, Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):741–50.
78. Nwaru BI, Ekerljung L, Rådinger M, Bjerg A, Mincheva R, Malmhäll C, et al. Cohort profile: the West Sweden Asthma Study (WSAS): a multidisciplinary population-based longitudinal study of asthma, allergy and respiratory conditions in adults. *BMJ Open.* 19 de junho de 2019;9(6): e027808.
79. Lavoie ME, Meloche J, Boucher-Lafleur AM, Bégin P, Morin C, Boulet LP, et al. Longitudinal follow-up of the asthma status in a French-Canadian cohort. *Sci Rep.* 13 de agosto de 2022;12(1):13789.
80. Kim TB, Park CS, Bae YJ, Cho YS, Moon HB, COREA Study Group. Factors associated with severity and exacerbation of asthma: a baseline analysis of the cohort for reality and evolution of adult asthma in Korea (COREA). *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* outubro de 2009;103(4):311–7.