

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

MARCELINO OSMAR VIEIRA

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA: UTILIZAÇÃO DOS
INSTRUMENTOS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, AVALIAÇÃO
DA INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA NO ESCARRO INDUZIDO,
E INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA**

**FLORIANÓPOLIS
2012**

MARCELINO OSMAR VIEIRA

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA: UTILIZAÇÃO DOS
INSTRUMENTOS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, AVALIAÇÃO
DA INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA NO ESCARRO INDUZIDO,
E INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Linha de Pesquisa: Doenças do Adulto: Investigação de Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

Área de Concentração: Investigação Clínica.

Orientadora: Dra. Marcia M. M. Pizzichini

Co-Orientador: Dr. Emílio Pizzichini

**FLORIANÓPOLIS
2012**

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

V658e Vieira, Marcelino Osmar

Estudo sobre controle da asma [tese] : utilização dos instrumentos GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, avaliação da inflamação eosinofílica no escarro induzido, e influência na qualidade de vida / Marcelino Osmar Vieira ; orientadora, Márcia Margaret Menezes Pizzichini. - Florianópolis, SC, 2012. 112 p.: il., grafs., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências médicas. 2. Asma. 3. Qualidade de vida. 4. Inflamação. 5. Questionários. I. Pizzichini, Márcia Margaret Menezes. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

CDU 61

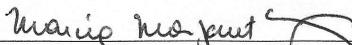
MARCELINO OSMAR VIEIRA

ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA: UTILIZAÇÃO DOS INSTRUMENTOS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, AVALIAÇÃO DA INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA NO ESCARRO INDUZIDO, E INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA

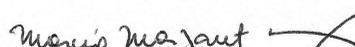
Esta tese foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

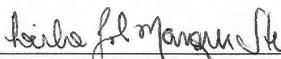
DOCTOR EM CIÊNCIAS MÉDICAS

E aprovada em 23 de fevereiro de 2012, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: **Investigação Clínica.**

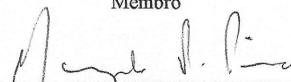

Dra. Márcia Margaret Menezes Pizzichini
Coordenadora do Programa

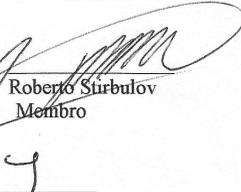
Banca Examinadora:

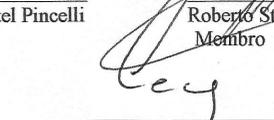

Dra. Márcia Margaret Menezes Pizzichini
Presidente


Dra. Leila John Marques Steidle
Membro


Dra. Tânia Sílvia Fröde
Membro


Dra. Mariângela Pimentel Pincelli
Membro


Roberto Šurbulov
Membro


Carlos Cezar Fritscher
Membro

O Senhor é o meu Pastor e nada me faltará.”
Sl. 22,1

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Marcia Margaret Menezes Pizzichini (Orientadora) e Emílio Pizzichini (Co-Orientador): obrigado pela atenção, paciência, dedicação, espírito científico, mas sobretudo pela amizade. Vocês são os primeiros responsáveis por este trabalho ter se concretizado;

À minha esposa Raquel: obrigado pela dedicação amorosa, apaixonada e incondicional em todos os momentos da nossa vida em comum. Este não foi diferente;

Aos meus filhos: André, Daniel, Rodrigo e Alexandre, e suas respectivas companheiras: Katiely, Isis, Graziella e Dayana: obrigado pelo respeito, consideração e amizade, que estamos construindo ao longo das nossas vidas;

À minha neta Eloise: meu mais recente presente maravilhoso de Deus;

*Aos meus pais, Carolina (**in memorian**) e Osmar (**in memorian**): o reconhecimento por terem constituído uma família tão especial, e que me permitiu crescer orientado por valores cristãos;*

*Aos meus irmãos, Vilma, Zilda, Elson e José (**in memorian**): obrigado pela amizade e por ter sempre tratado o irmão menor de maneira especial;*

Ao Pe. Pedro A. Martendal: obrigado pelas orações, pela amizade, e pelo exemplo de vida;

Aos tantos amigos do Movimento Pólen: obrigado pelo apoio. Vocês são a extensão da minha família.

À Equipe de Pesquisadores do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA), Enfermeiras Cristiane Cinara Rocha, Máira Chiaradia Perraro, Fernanda Agapito Pássaro e Nazaré Otilia Nazário, Técnica de Laboratório Célia Tânia Zimmermann, e Farmacêutica-Bioquímica Jéssica Gonçalves: obrigado pelo apoio em todos os momentos do estudo;

À Servidora Maria Madalena Luz: obrigado pela permanente disponibilidade e eficiência na realização dos testes alérgicos;

Ao Médico Ricardo Brancher e a todos os integrantes do Ambulatório de Pneumologia do HU: obrigado pelo encaminhamento dos pacientes para o estudo;

Aos pacientes que participaram do estudo: obrigado pela disponibilidade, que em relação a alguns, chega a ser comovente;

Às Acadêmicas de Medicina Carolina Finardi Brummer e Gabriela Valente Nicolau: obrigado pelo importante auxílio ao longo do estudo;

Aos colegas de curso, especialmente os da turma 2008: foi um prazer compartilhar com vocês as angústias e alegrias de ser aluno novamente;

Às Professoras Ana Maria Nunes de Faria Stamm e Liana Miriam Miranda Heinisch: obrigado pela amizade e compreensão pelas minhas eventuais ausências. Tê-las como colegas na nossa disciplina é uma das alegrias que tenho no exercício do magistério.

Aos Professores Fernando Osni Machado, Rachel Duarte Moritz, Antônio Carlos Ferreira da Cunha e Vanir Cardoso: obrigado por saber que podia contar com a ajuda de vocês.

A todos os Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: obrigado pelo conhecimento compartilhado;

Ao Servidor Ivo Dedicácio Soares: obrigado pelo apoio ao longo de todo o curso;

Ao HU e a UFSC: meu reconhecimento pelo suporte em diferentes momentos da minha vida profissional.

VIEIRA, Marcelino Osmar. **Estudo sobre controle da asma**: utilização dos instrumentos GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, avaliação da inflamação eosinofílica no escarro induzido, e influência na qualidade de vida. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2012. 100 p.

Orientadora: Prof^ª Dra. Márcia Margaret Menezes Pizzichini
Co-orientador: Prof. Dr. Emílio Pizzichini

RESUMO

Introdução: Obter e manter o controle pelo maior tempo possível é a principal meta terapêutica na asma. As diretrizes atuais recomendam inicialmente estabelecer o nível de controle para utilizá-lo como parâmetro de referência para a escolha da etapa de tratamento. Contudo, não existe uma classificação de controle da asma que seja universalmente aceita. Apesar de não ter sido formalmente validada, aquela sugerida pela Iniciativa Global para Asma (GINA) é amplamente recomendada. Por outro lado, as diversas classificações de controle avaliam domínios distintos da doença e nem sempre apresentam graus significativos de concordância entre si. Assim, o domínio inflamatório da asma, avaliado de acordo com o percentual de eosinófilos no escarro induzido, pode ser importante tanto na classificação do nível de controle como no planejamento terapêutico. Além disso, sabe-se que quanto pior o controle da asma pior a qualidade de vida do asmático, mas o impacto da asma parcialmente controlada na qualidade de vida ainda é desconhecido. Objetivos: Estudar em asmáticos tratados com uma associação de corticóide inalado (CI) + β_2 agonista de longa duração (LABA) e classificados pela GINA 2010, como controlados ou parcialmente controlados: (1) O domínio funcional, pela medida do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), com ou sem a influência do LABA; (2) O domínio inflamatório, de acordo com a eosinofilia detectada no escarro induzido. (3) A comparação da escala GINA 2010 com outros instrumentos que avaliam o controle da asma, quais sejam Questionário de Controle da Asma completo (ACQ7), Teste de Controle da Asma (ACT) e Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma (ACSS); (4) A relação entre o nível de controle da asma e o grau de comprometimento da qualidade de vida avaliado pelo Questionário sobre Qualidade de Vida em Asma com Atividades

Padronizadas (AQLQ(S)). Métodos: Estudo transversal, com 51 participantes, todos em uso de CI+LABA, com asma controlada ou parcialmente controlada pela escala GINA 2010, avaliados em duas visitas (V1 e V2), consecutivas, com intervalo entre 24 a 72 horas entre elas, realizadas no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Catarina (NUPAIVA/HU/UFSC). Na V1, a espirometria foi realizada sob a influência de LABA. Na V2, sem a influência do mesmo. O nível de controle da asma, além da escala GINA 2010, foi estabelecido também pela aplicação dos instrumentos ACQ7, ACT e ACSS. O domínio inflamatório foi avaliado de acordo com a eosinofilia no escarro induzido. A qualidade de vida foi estabelecida pelo AQLQ(S). Resultados: Com o VEF₁ avaliado sob a influência do LABA e pós-BD, 23 participantes foram classificados pela escala GINA 2010 como tendo asma controlada e 28 como asma parcialmente controlada. Quando o VEF₁ foi avaliado sem a influência do LABA e pré-BD, 10 dos 51 participantes (19,6%) mudaram a interpretação do parâmetro funcional da escala GINA 2010 (VEF₁ de $\geq 80\%$ para $< 80\%$) e 5 dos 51 participantes (9,8%) mudaram a classificação do nível de controle. Os coeficientes *kappa* que avaliaram a concordância entre a classificação da GINA 2010 e as demais, foram: ACQ7: 0,31 ($p = 0,021$), ACT: 0,25 ($p = 0,037$); ACSS: 0,38 ($p = 0,01$). Os índices de correlação (*Spearman*) entre a classificação da GINA e as demais, foram: ACQ7 = $r = 0,473$ ($p < 0,001$); ACT = $r = -0,407$ ($p = 0,003$); ACSS = $r = -0,553$ ($p < 0,001$). Já entre o ACQ7 e o ACT foi de $r = -0,680$ ($p < 0,001$), entre ACQ7 e o ACSS foi de $r = 0,427$ ($p = 0,002$) e entre ACT e ACSS foi de $r = 0,259$ ($p = ns$). A média dos escores nos pacientes classificados como asma controlada, foram ACQ7 = 0,45; ACT = 23,1 e ACSS = 87,8%. Já para os pacientes com asma parcialmente controlada, observou-se: ACQ7 = 0,98; ACT = 21,1 e ACSS = 73,4%. A presença de eosinofilia no escarro induzido foi detectada em 4 (17,4%) de 23 pacientes com asma controlada e 11 (39,2%) de 28 pacientes com asma parcialmente controlada ($p = 0,08$). Em relação à qualidade de vida, verificou-se que o escore global dos pacientes com asma controlada foi de 6,2. Já para a asma parcialmente controlada, foi de 5,2 (média das diferenças = 1,05; $p < 0,001$). Este grau de significância foi observado em todos os domínios do AQLQ(S), especialmente nos relacionados às atividades (6,3/5,3; $p < 0,001$) e estímulos (6,0/4,5; $p < 0,001$). Conclusões: A medida do VEF₁, com ou sem a influência do LABA, pode alterar a interpretação do parâmetro funcional da escala GINA 2010, e, conseqüentemente, a classificação do nível de controle. A concordância entre ACQ7, ACT e

o ACSS, com a classificação de asma controlada ou parcialmente controlada, conforme os critérios da GINA 2010, foi considerada aceitável pela estatística Kappa (0.21 – 0.40), entre todos os instrumentos. No que se refere à correlação entre eles, o grau de associação variou de 0.259 (ACT/ACSS) até 0.680 (ACQ7/ACT). A inflamação das vias aéreas, avaliada pela eosinofilia no escarro induzido, foi, proporcionalmente, mais frequente nos pacientes com asma parcialmente controlada. Os pacientes classificados como asma parcialmente controlada pela escala GINA 2010 conseguiram perceber prejuízo significativo na qualidade de vida, em relação aos considerados controlados, principalmente no que se refere aos domínios atividades e estímulos do AQLQ(S). Qualidade de vida correlacionou-se, em graus variados, com todos os instrumentos, exceto o ACSS.

Palavras-chave: asma, controle, escarro induzido, qualidade de vida, inflamação, questionários.

VIEIRA, Marcelino Osmar. **Study on asthma control:** use of tools GINA 2010, ACQ, ACT e ACSS, evaluation of sputum eosinophilic inflammation, and influence in quality of life. Thesis (Doctorate in Medical Sciences) – Post-Graduation Medical Sciences Program. Health Sciences Center. Federal University at Santa Catarina. Florianópolis. 2012. 100 p.

ABSTRACT

Introduction: The main therapeutic goal of asthma management is to achieve and maintain control as long as possible. Current guidelines of asthma recommend determining the control level prior to decide the treatment step. However, none of the current asthma control scales is universally accepted. Although not formally validated, the one suggested by Global Initiative for Asthma (GINA) is widely recommended. On the other hand, the various scales to establish control assess different domains of the disease and do not always completely agree with each other. Thus, the domain of asthma inflammation as measured by the percentage of eosinophils in induced sputum may be important in the classification of the level of control and in treatment planning. Moreover, it is known that the worse the control of asthma worse is the quality of life of patients with asthma, but the impact of partly controlled asthma on quality of life is still unknown. Objectives: to study in asthma patients classified by GINA 2010 as controlled or partially controlled who are on an association of inhaled glucocorticosteroid (IC) and a long-acting β_2 -agonist, (LABA): (1) The functional domain, through the measure of the forced expiratory volume in the first second (FEV_1), with or without the influence of the LABA; (2) The inflammatory domain, through eosinophilia in induced sputum; (3) The comparison of the GINA 2010 scale with other instruments for evaluating asthma control, including the complete Asthma Control Questionnaire (ACQ7), Asthma Control Test (ACT) and the Asthma Control System Score (ACSS); (4) The relationship between the control level of asthma and the agreement with quality of life evaluated by the Questionnaire about Quality of Life in Asthma with Standardized Activities (AQLQ(S)). Methods: This was a cross-sectional study, with 51 participants, all of whom were using CI+LABA, with controlled or partially controlled asthma according to the GINA 2010 scale, who were evaluated in two consecutive visits (V1 and V2), with an interval of 24 – 72 hours between them, held at the Asthma and Respiratory Tract

Inflammation Research Center, of the University Hospital of the Federal University at Santa Catarina (NUPAIVA/HU/UFSC). In V1, spirometry was performed under the influence of LABA. In V2, it was performed withholding the use of LABA. The level of asthma control, in addition to use of the GINA 2010 scale, was also established by application of the ACQ7, ACT and ACSS. The inflammatory domain was evaluated through eosinophilia in induced sputum. Quality of life was determined by AQLQ(S). Results: When the VEF₁ was evaluated under the influence of LABA and post-bronchodilator (BD), 23 participants were classified by the GINA 2010 scale as having controlled asthma and 28 as having partially controlled asthma. When VEF₁ was evaluated without the influence of LABA and pre-BD, 10 of the 51 participants (19.6%) changed the interpretation of the functional parameter of the GINA 2010 scale (FEV₁ from $\geq 80\%$ to $< 80\%$) and 5 of the 51 participants (9.8%) changed the classification of the control level. The *kappa* coefficients that evaluated the agreement between the classification of the GINA 2010 and the others, were: ACQ7: 0,31 ($p = 0,021$), ACT: 0,25 ($p = 0,037$); ACSS: 0,38 ($p = 0,01$). The Spearman correlation coefficient between the GINA classification and the others were: ACQ7: $r = 0.473$ ($p < 0,001$); ACT: $r = -0.407$ ($p = 0,003$); ACSS: $r = -0,553$ ($p < 0,001$). Between ACQ7 and ACT was $r = -0.680$ ($p < 0,001$), between ACQ7 and ACSS was $r = 0.427$ ($p = 0,002$) and between ACT and ACSS was $r = 0.259$ ($p = ns$). The average scores for patients classified as having controlled asthma were ACQ7 = 0,45; ACT = 23,1 and ACSS = 87,8%. The average score for patients classified with partially controlled asthma were: ACQ7 = 0,98; ACT = 21,1 and ACSS = 73,4%. The eosinophilia was found in induced sputum in 4 (17.4%) of the 23 patients with controlled asthma and 11 (39.2%) of the 28 patients with partially controlled asthma. The global score of quality of life in patients with controlled asthma was 6.2 whereas in patients with partially controlled asthma the score was 5.2 (average difference = 1.05; $p < 0,001$). This degree of significance was observed in all the domains of the AQLQ(S), especially in those related to activities (6,3/5,3; $p < 0,001$) and environment (6,0/4,5; $p < 0,001$). Conclusions: The average VEF₁ with or without the influence of LABA can change the interpretation of the functional parameter of the GINA 2010 scale and consequently the classification of asthma control. The agreement between ACQ7, ACT e ACSS, with asthma classified as controlled or partially controlled under GINA 2010 was considered acceptable by Kappa statistic (0.21 – 0.40). In relation to the correlation coefficient among them, the degrees of association varied from 0.259 (ACT/ACSS) to 0.680 (ACQ7/ACT).

Bronchial inflammation, as evaluated by sputum eosinophilia was proportionally more frequent in patients with partially controlled asthma. Patients with partially controlled asthma according to GINA 2010 scale were able to perceive major impairments in quality of life measured by AQLQ(S) than those classified as controlled, mainly concerning the domains of activities and environment. Quality of life was correlated in some degree with all instruments except the ACSS.

Keywords: asthma, control, induced sputum, inflammation, quality of life, questionnaires.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Equivalências utilizadas para definir asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com diferentes instrumentos para medir o nível de controle da asma.....	49
Tabela 2.	Características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes, de acordo com o nível de controle da asma baseado na escala da GINA 2010.....	54
Tabela 3.	Mudança da interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010 (de $\geq 80\%$ para $< 80\%$), de acordo com o VEF ₁ em percentual do previsto, avaliado com ou sem a influência do LABA.....	55
Tabela 4	Influência do VEF ₁ em percentual do previsto, pré e pós-BD, medido com ou sem o uso de LABA, na classificação do nível de controle da asma conforme a GINA 2010.....	55
Tabela 5.	Diferença entre as medidas do VEF ₁ , expresso em litros e percentual do previsto, em uso de LABA, pré e pós-BD.....	56
Tabela 6.	Diferença entre as medidas do VEF ₁ , expresso em litros e percentual do previsto, sem uso de LABA, pré e pós-BD	57
Tabela 7.	Diferença entre as medidas do VEF ₁ expresso em litros e percentual do previsto, com o uso de LABA pós-BD, e sem o uso de LABA, pré-BD.....	57
Tabela 8.	Classificação do controle da asma, de acordo com diferentes instrumentos, com VEF ₁ medido sob a influência de LABA.....	58
Tabela 9.	Matriz de correlação entre os diversos instrumentos para classificar o controle da asma (Spearman).....	59
Tabela 10.	Escores dos diferentes questionários de controle da asma de acordo com a classificação de controle da GINA 2010 utilizando valores de VEF ₁ pós-BD em uso de LABA.....	60
Tabela 11.	Contagem celular total e diferencial no escarro induzido, em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.....	61

Tabela 12.	Diferença do escore global do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com a classificação de controle da GINA 2010 utilizando valores de VEF ₁ pós-BD, em uso de LABA.....	64
Tabela 13.	Diferença entre as medidas dos escores dos diferentes domínios do AQLQ(S) entre participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com a classificação GINA 2010 utilizando valores de VEF ₁ pós-BD, em uso de LABA.....	65
Tabela 14.	Matriz de correlação entre os diversos instrumentos para classificar o nível de controle da asma e o escore do AQLQ(S) global e de seus domínios (Pearson).....	67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1.	Proporção de asma controlada, parcialmente controlada e não controlada de acordo com diferentes instrumentos para classificar o nível de controle da asma.....	58
Gráfico 2.	Comparação dos escores dos diferentes questionários de controle com asma classificada como controlada ou parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010.....	60
Gráfico 3.	Percentual de eosinófilos no escarro induzido em pacientes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.....	62
Gráfico 4.	Relação entre eosinofilia no escarro induzido e asma controlada ou parcialmente controlada, pelos critérios da GINA 2010.....	63
Gráfico 5.	Escore global do AQLQ(S) em participantes portadores de asma controlada e parcialmente controlada de acordo com os critérios da GINA 2010.....	64
Gráfico 6.	Escores dos domínios do AQLQ(S) em participantes portadores de asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.....	66
Gráfico 7.	Correlação entre os escores do ACQ7 e os escores do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.....	68
Gráfico 8.	Correlação entre os escores do ACT e escores do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.....	69
Gráfico 9.	Correlação entre os escores do ACSS e os escores do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.....	70
Figura 1.	Comparação entre os principais instrumentos utilizados para classificar o nível de controle da asma.....	37
Figura 2.	Fluxograma dos procedimentos do estudo.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ7	Questionário de Controle da Asma completo.
ACQ6	ACQ7 com supressão da avaliação do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.
ACQ5	ACQ6 com supressão do item sobre frequência de utilização de medicação de resgate.
ACSS	Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma.
ACT	Teste de Controle da Asma.
AQLQ	Questionário sobre Qualidade de Vida em Asma.
AQLQ(S)	Questionário sobre Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas.
BD	Broncodilatador.
CCT	Contagem Celular Total.
CI	Corticóide Inalado.
CVF	Capacidade Vital Forçada.
ECP	Proteína Eosinofílica Catiônica.
GINA	Iniciativa Global para Asma.
HRVA	Hiperresponsividade das Vias Aéreas.
HU	Hospital Universitário.
LABA	β_2 -agonista de longa duração.
NUPAIVA	Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas.
PFE	Pico de Fluxo Expiratório.
SABA	β_2 -agonista de curta duração.
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.
VEF ₁ %	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo em percentual do previsto.
VEF ₁ L	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo medido em litros.

SUMÁRIO

1.	FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA	27
1.1.	INTRODUÇÃO.....	27
1.2.	CONTROLE DA ASMA.....	29
1.3.	INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS <i>VERSUS</i> CONTROLE DA ASMA.....	30
1.4.	CONTROLE DA ASMA E HRVA.....	32
1.5.	CONTROLE <i>VERSUS</i> QUALIDADE DE VIDA NA ASMA.....	32
1.6.	INSTRUMENTOS PARA MEDIDA DE CONTROLE DA ASMA.....	33
1.6.1.	Controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010	33
1.6.2.	Questionário de Controle da Asma (ACQ)	34
1.6.3.	Teste de Controle da Asma (ACT)	35
1.6.4.	Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma (ACSS)	36
1.7.	QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM ATIVIDADES PADRONIZADAS (AQLQ(S)).....	37
2.	JUSTIFICATIVAS	39
3.	HIPÓTESES	42
4.	OBJETIVOS	44
4.1.	OBJETIVOS GERAIS.....	44
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
5.	MÉTODOS	45
5.1.	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	45
5.2.	LOCAL DO ESTUDO.....	46
5.3.	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
5.4.	PARTICIPANTES.....	46
5.5.	PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E DEFINIÇÕES DO ESTUDO.....	47
5.5.1.	Avaliação do controle da asma pelos critérios da GINA 2010	47
5.5.2.	Avaliação do controle da asma pelo ACQ7	48
5.5.3.	Avaliação do controle da asma pelo ACT	48
5.5.4.	Avaliação do controle da asma pelo ACSS	48

5.5.5.	Qualidade de vida na asma (AQLQ(S)).....	50
5.5.6.	Espirometria.....	50
5.5.7.	Teste cutâneo.....	50
5.5.8.	Indução do escarro.....	50
5.6.	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DO ESCARRO.....	51
5.7.	TAMANHO DA AMOSTRA.....	52
5.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
6.	RESULTADOS	53
6.1.	AVALIAÇÃO DO VEF ₁ PRÉ E PÓS- BD, COM OU SEM A INFLUÊNCIA DE LABA, NA DEFINIÇÃO DO NÍVEL DE CONTROLE DA ASMA, DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DA GINA 2010.....	55
6.2.	COMPARAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES DE CONTROLE DA ASMA: GINA 2010, ACQ7, ACT E ACSS.....	57
6.3.	INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS <i>VERSUS</i> CONTROLE DA ASMA.....	61
6.4.	CONTROLE DA ASMA E QUALIDADE DE VIDA.....	63
6.4.1.	Qualidade de vida em participantes com asma controlada ou parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010	63
6.4.2.	Correlação entre asma controlada e parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010, com os escores do ACQ7, ACT e ACSS, e com o escore da qualidade de vida medido pelo AQLQ(S)	66
7.	DISCUSSÃO	71
8.	CONCLUSÕES	82
9.	APLICABILIDADES E PERSPECTIVAS	83
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICES	91
	ANEXO	111

1. FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

1.1. INTRODUÇÃO

A asma é um sério problema mundial de saúde pública cuja prevalência vem aumentando na maioria dos países. Atualmente existem, em todo o mundo, mais do que 300 milhões de pessoas com asma⁽¹⁾, sendo que recentes estimativas projetam um acréscimo de 100 milhões de asmáticos por volta de 2025⁽²⁾. Nos Estados Unidos, entre pessoas de todas as idades, a prevalência de asma aumentou de 7,3% (20,3 milhões de pessoas) em 2001, para 8,2% (24,6 milhões de pessoas) em 2009, um aumento de 12,3%.⁽³⁾ No Brasil, a prevalência é de 11,4%⁽¹⁾, taxa que ainda pode estar subestimada⁽⁴⁾.

Um dos impactos socioeconômicos mais relevantes da asma é o alto custo com gastos diretos relacionados ao manejo da doença não controlada, que leva a consultas médicas de urgência e emergência, hospitalizações, falta à escola e ao trabalho, além de mortes prematuras. Em termos mundiais, a asma representa uma razão comum de consultas de urgência e de emergência⁽⁵⁾. Já em relação aos custos gerados pela asma para a sociedade dos Estados Unidos da América, considerando despesas médicas, perda de produtividade e mortes prematuras, estimou-se um total de \$56 bilhões de dólares em 2007⁽³⁾. No Brasil, em 2005, somente as internações hospitalares (2,6% do total) desta doença consumiram recursos na ordem de 96 milhões de reais⁽⁶⁾.

Atualmente a asma é considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que envolve diversas células e elementos celulares e que afeta pessoas de todas as idades. A inflamação está associada com hiperresponsividade das vias aéreas (HRVA) e determina episódios recorrentes de sibilos, dispnéia, rigidez torácica e tosse, particularmente noturna ou no início da manhã. Estes episódios estão usualmente associados com obstrução difusa ao fluxo de ar nas vias aéreas que, embora variável, é frequentemente reversível, espontaneamente ou após tratamento⁽⁷⁾.

A asma, portanto, compreende um domínio clínico, definido por sinais e sintomas, um domínio funcional, representado pela limitação do fluxo aéreo ou pelo pico de fluxo expiratório (PFE), e um domínio inflamatório, definido pela presença de células relacionadas ao processo inflamatório brônquico e mediadores da inflamação por elas produzidos, avaliadas por diversos instrumentos como por exemplo, no escarro

espontâneo ou induzido⁽⁷⁾. De modo complementar, uma importante dimensão da doença é a HRVA, medida principalmente pela resposta à inalação da metacolina ou histamina⁽⁸⁾.

O processo inflamatório brônquico é perene, mas o espectro clínico da asma é altamente variável, especialmente se considerarmos a ocorrência e a intensidade dos sinais e sintomas ao longo do tempo, os quais não guardam uma relação linear com a inflamação⁽⁹⁻¹⁰⁾. Assim, uma importante característica da asma é sua tendência à variabilidade, podendo o asmático mudar, rápida ou lentamente, de uma condição completamente assintomática e com medidas normais dos fluxos de ar pelas vias aéreas, portanto, abaixo do horizonte clínico conforme conceituado por Leavel & Clark⁽¹¹⁾, para uma situação de até insuficiência respiratória grave, eventualmente fatal, na dependência das características genéticas, ambientais e dos tratamentos instituídos.

Nesta perspectiva, sabe-se que as manifestações clínicas da asma precisam ser correlacionadas com medidas objetivas da função pulmonar, realizadas especialmente pela espirometria e medidas do PFE, mesmo porque não existe uma correlação linear clínico-funcional em muitos pacientes⁽¹²⁻¹³⁾.

O processo inflamatório das vias aéreas (“bronquite”) é uma característica fundamental da asma⁽¹⁴⁾. Embora o processo inflamatório seja mais pronunciado nos brônquios de médio calibre, ele pode comprometer toda a via aérea, inclusive as pequenas vias aéreas e os alvéolos, sendo consideravelmente complexo, envolvendo células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos, T-linfócitos, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos), células do epitélio brônquico, células musculares lisas, células endoteliais, fibroblastos, mioblastos, terminações nervosas e substâncias mediadoras da inflamação (quemocinas, leucotrienos, citocinas, histamina, óxido nítrico e prostaglandinas, entre outras)⁽⁷⁾.

A compreensão da importância do componente inflamatório na asma estimulou, nos últimos anos, a busca de biomarcadores desta inflamação, destacando-se aqueles obtidos no escarro induzido, como o tipo e a porcentagem de células⁽¹⁵⁾, e a dosagem de proteína eosinofílica catiônica (ECP)⁽¹⁶⁾. Atualmente, é de considerável interesse a utilização destes biomarcadores como parâmetros objetivos na avaliação da intensidade do processo inflamatório, no nível de controle da asma, ou mesmo como norteadores de estratégias terapêuticas⁽⁷⁾.

1.2. CONTROLE DA ASMA

O reconhecimento do papel fundamental da inflamação das vias aéreas, na asma, levou os pesquisadores a utilizarem substâncias anti-inflamatórias para o tratamento da mesma a partir de 1990, mais especificamente os corticosteróides inalatórios (CIs), que então passaram a ser utilizados para obter o efetivo controle da doença⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Hoje, estas substâncias são consideradas as mais efetivas dentre as atualmente disponíveis para o tratamento da asma, podendo ser combinadas com significativo benefício aos β -2 agonistas de longa duração (LABAs), que atuam aliviando prolongadamente a broncoconstrição, componente importante na fisiopatologia da doença⁽²⁰⁾, e desta forma atenuando o remodelamento, ou seja, alterações estruturais patológicas das vias aéreas⁽²¹⁾.

Assim, no mundo atual, muito embora os CIs sejam utilizados a cada dia por milhões de pacientes com asma⁽²²⁾, a associação dos mesmos aos LABAs ganhou intensa relevância na prática clínica, em função da grande eficácia terapêutica da combinação⁽⁷⁾.

A possibilidade de interferir diretamente na inflamação por meio de uma terapêutica específica e eficaz abriu a perspectiva de alterar o curso natural da asma, criando, mais recentemente, o conceito de “controle da doença”, que atualmente é entendido como a extensão na qual suas diversas manifestações são reduzidas ou removidas pelo tratamento⁽²³⁾.

Como em toda doença crônica, o controle na asma compreende dois componentes distintos: (1) o controle das limitações atuais e, (2) a prevenção da ocorrência de desfechos (riscos) futuros. Assim, pode-se dizer que o controle da asma não se refere somente à supressão das manifestações clínicas (sintomas, despertares noturnos, uso de medicação de alívio, limitação das atividades, alteração na função pulmonar), mas também à prevenção de danos futuros para o paciente, representados por exacerbações, variabilidade, acelerado declínio da função pulmonar e efeitos colaterais decorrentes da terapêutica⁽⁷⁾.

Desta forma, para que estes objetivos sejam plenamente alcançados no manejo da asma, é necessário idealmente atingir o controle da doença e mantê-lo a longo prazo, isto sem a ocorrência de efeitos colaterais determinados pelos medicamentos utilizados⁽²⁴⁾. Em outras palavras, considerando ser a asma uma doença heterogênea, cuja história natural é caracterizada pela variabilidade de seus sintomas e sinais ao longo do tempo⁽²⁵⁾, o objetivo maior no seu tratamento é obter o controle e manter a estabilidade, minimizando a variabilidade^(7, 26). Em

contrapartida, a asma não controlada é caracterizada pela grande variabilidade clínica, inflamatória e funcional⁽²⁶⁾.

O nível de controle da asma, em geral, tem sido categorizado por termos semi-quantitativos, tais como “total”, “bom”, ou “pobre”, ou por termos relativos variando de “melhor possível” ou “ótimo” num extremo, até “sub-ótimo”, a “indesejável” ou “inaceitável” num outro extremo. Contudo, tais descrições envolvem referências arbitrárias, e assim medidas contínuas ou ordinais são preferidas⁽²³⁾.

Recentemente, a Iniciativa Global para Asma (GINA), na sua versão ano 2010⁽⁷⁾, caracterizou os níveis de controle da asma em “controlada”, “parcialmente controlada” e “não controlada”. No nível “controlada”, todos os seguintes critérios são necessários: sintomas diurnos ausentes ou, se presentes, em até duas vezes por semana, ausência de limitação às atividades, ausência de sintomas ou despertares noturnos, necessidade de tratamento de alívio ou de resgate ausente ou uso de até duas vezes na semana, e normalidade da função pulmonar (medida pelo PFE ou volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF₁). Adicionalmente, implica no controle de situações que represente risco futuro para o paciente, como: exacerbações, instabilidade, rápido declínio da função pulmonar e efeitos colaterais das medicações.

Por outro lado, “asma parcialmente controlada” foi definida pela ocorrência de qualquer dos seguintes achados, ou no máximo, dois deles: sintomas diurnos com frequência maior do que duas vezes por semana, qualquer limitação das atividades, qualquer frequência de sintomas noturnos, necessidade do uso de medicação de resgate em quantidade superior a duas vezes por semana e VEF₁ menor que 80% do previsto. Por sua vez, “asma não controlada” implica no achado de pelo menos três ou mais dos itens descritos para caracterizar asma parcialmente controlada, em qualquer semana de acompanhamento.

1.3. INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS *VERSUS* CONTROLE DA ASMA

Embora reconhecida como central na fisiopatologia da asma, a inflamação das vias aéreas não tem sido descrita, pelas diferentes diretrizes para o manejo da asma^(7, 27-28) como um componente do controle que pode e deve ser medido de forma direta. Contudo, existem evidências consistentes⁽²³⁾, que demonstram ser o escarro induzido o método mais abrangente para examinar a inflamação das vias

aéreas, de forma não invasiva, por suas propriedades: confiabilidade, reprodutibilidade e responsividade⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Além de caracterizar a inflamação, o exame do escarro induzido permite a definição de fenótipos inflamatórios na asma (eosinofílico ou não eosinofílico), condições que direcionam opções terapêuticas e respostas clínicas⁽³¹⁾. Assim, por exemplo, a presença de inflamação eosinofílica no escarro induzido (eosinófilos $\geq 3\%$) é um fenótipo importante da asma, tendo em vista que identifica uma subpopulação de asmáticos nos quais a resposta terapêutica é nitidamente favorável ao uso dos corticóides inalados (CI), com diminuição, também, do risco de futuras exacerbações⁽³²⁻³⁷⁾.

Quaedvlieg et al. demonstraram que 4% de eosinófilos no escarro é o nível que melhor prevê asma não controlada, além de afirmarem que uma inflamação eosinofílica modesta pode desencadear sintomas de asma de forma rápida⁽³⁶⁾. Além disso, sabe-se que o manejo da asma, baseado no controle da inflamação das vias aéreas, diminui o risco de exacerbações graves e das exacerbações eosinofílicas da doença^(31-32, 36-37).

Por outro lado, embora a adição de LABA ao CI seja uma opção recomendada pelas diversas diretrizes de manejo da asma, para os casos nos quais o controle da asma apenas com CI não tenha sido alcançado, sabe-se que estes broncodilatadores (BD) são principalmente controladores de sintomas e que portanto, nem todos os pacientes com asma controlada por este tipo de tratamento têm necessariamente controle da inflamação das vias aéreas⁽⁷⁾.

Assim, uma definição de controle que não inclua o componente inflamatório da asma pode superestimar o controle atual, com implicações para o risco futuro. Neste sentido, o escarro induzido é, atualmente, considerado como o padrão áureo de medida direta e não invasiva da inflamação das vias aéreas⁽⁷⁾.

Além das células, outros biomarcadores podem ser avaliados no escarro, mais especificamente em sua fase líquida. Destes, apenas os eosinófilos, por sua simplicidade e reprodutibilidade, tem sido usados como marcadores de controle da asma⁽³⁸⁾. Contudo, é possível que outros marcadores da inflamação e, principalmente, suas variações ao longo do tempo ou em resposta à terapêutica, possam também ser utilizados como marcadores do nível de controle da doença.

O óxido nítrico exalado também tem sido utilizado como biomarcador da inflamação das vias aéreas, mas as dificuldades técnicas

e custos envolvidas na sua avaliação, bem como a ampla variação nos seus valores, têm minimizado seu uso na prática clínica diária⁽²³⁾.

1.4. CONTROLE DA ASMA E HRVA

Até o presente, a avaliação da HRVA não tem sido utilizada como parâmetro do nível de controle da asma. Embora este domínio tenha somente uma fraca associação com sintomas, função pulmonar e marcadores da inflamação das vias aéreas⁽³⁹⁾, as informações complementares e independentes por ele representadas, poderiam contribuir de maneira muito significativa para construir um instrumento mais robusto de avaliação do controle global da asma⁽⁴⁰⁾.

1.5. CONTROLE *VERSUS* QUALIDADE DE VIDA NA ASMA

Estas dimensões – medicação, controle e estabilidade – devem, no entanto, ser correlacionadas com a repercussão que provocam na qualidade de vida do asmático. Alguns questionários de qualidade de vida específicos para a asma tem sido utilizados porque (1) certos efeitos do tratamento só podem ser identificados pelo paciente, (2) pacientes oferecem uma perspectiva global única sobre a efetividade do tratamento, (3) instrumentos padronizados podem ser mais confiáveis que entrevistas informais⁽²³⁾.

Nesta perspectiva, busca-se harmonizar a visão do médico com os sentimentos do paciente, que frequentemente não são confluentes, pois cada um analisa a doença e seus impactos segundo suas dimensões, expectativas e circunstâncias.

Assim, considerando a impossibilidade atual de cura da asma, pode-se oferecer aos asmáticos o controle da doença com qualidade de vida, binômio que pode ser traduzido como o viver uma condição de igualdade total, biológica e psicossocial, quando comparados com indivíduos que com eles convivem, exceto pela necessidade do uso sistemático ou intermitente de medicação específica.

1.6. INSTRUMENTOS PARA MEDIDA DE CONTROLE DA ASMA

O objetivo de estabelecer o nível de controle da asma decorre fundamentalmente da necessidade de obter um parâmetro real orientador

da terapêutica^(7, 27-28), que idealmente deve ser direcionada para manter o paciente controlado e estável, com a menor dose possível de medicação, focada de forma especial na redução da inflamação⁽²⁷⁾.

Considerando as manifestações heterogêneas desta doença, que compreendem sintomas, obstrução das vias aéreas, HRVA e bronquite, é necessário uma abordagem abrangente para a caracterização do nível de controle da asma. Isto decorre do fato de que estes diferentes domínios estão pobremente associados nas suas intensidades e/ou percepções, motivo pelo qual devem ser analisados de forma conjunta⁽²³⁾.

Mais recentemente, além da GINA⁽⁷⁾, diversos instrumentos foram criados e validados para estabelecer o nível de controle da asma. Os mais populares são o Asthma Control Questionnaire (Questionário de Controle da Asma = ACQ)⁽⁴¹⁾, o Asthma Control Test (Teste de Controle da Asma = ACT)⁽⁴²⁾ e o Asthma Control Scoring System (Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma = ACSS)⁽³⁸⁾. Todos estes instrumentos foram traduzidos e culturalmente adaptados para o português falado no Brasil⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

1.6.1. Controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010

Como referido anteriormente, em sua versão de 2010⁽⁷⁾ a GINA caracterizou os níveis de controle da asma em “controlada”, “parcialmente controlada” e “não controlada” (Tabela 1- p. 49). Essa classificação é, talvez, a mais amplamente reconhecida e recomendada em nível mundial⁽⁴⁶⁾. Embora não tenha sido formalmente validada, estudos recentes tem demonstrado graus variáveis de concordância, quando comparada com outros instrumentos, sendo que os melhores níveis de concordância ocorrem na asma “não controlada”,⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

No entanto, a análise detalhada dessa escala permite estabelecer as seguintes ressalvas: (1) não avalia o domínio inflamatório, (2) não oferece medidas contínuas ou ordinais para categorização dos seus 5 itens, (3) não estabelece com precisão o tempo livre de sintomas antecedendo a caracterização do controle, embora a atualização da versão 2010 mencione “preferencialmente por 4 semanas”, (4) no item relacionado à função pulmonar, não menciona, com clareza, se o parâmetro de referência para o VEF₁ é o pré-BD ou o pós-BD, nem tão pouco se as medicações em uso devam ou não ser suspensas para avaliá-los.

1.6.2. Questionário de Controle da Asma (ACQ)

O ACQ foi o primeiro instrumento construído especificamente para determinar de modo objetivo o controle da asma, tendo sido concebido e validado, para uso em adultos, por Juniper *et al*⁽⁴¹⁾. Este questionário foi desenvolvido a partir de um levantamento realizado com 100 pneumologistas, participantes de consensos internacionais e originários de 18 países, os quais escolheram entre 91 perguntas levantadas, as cinco que, nas suas opiniões, eram as mais relevantes para o uso rotineiro na avaliação do nível de controle da asma.

O ACQ é um instrumento simples, de fácil uso, prático de ser completado pelo paciente, que tem sido empregado amplamente em todo o mundo, em diversos ensaios clínicos e também na prática médica. O ACQ foi adaptado culturalmente para vários idiomas, inclusive para a língua portuguesa falada no Brasil⁽⁴³⁾.

O ACQ contém sete perguntas, das quais cinco envolvem sinais e sintomas, uma se refere à frequência de uso de medicação de resgate e a última pontua o valor pré-BD do VEF₁, expresso em percentual do previsto. As perguntas são objetivas, autoaplicáveis e autoexplicativas, sendo seis respondidas pelo paciente e a última completada pelo médico. O período avaliado refere-se à semana anterior. Os itens têm pesos iguais e o escore do ACQ é a média dos sete itens. Para cada item as pontuações variam de zero (ausente) até 6 (grau máximo de ocorrência). Assim, os escores do ACQ variam de zero (situação ideal de controle) até 6 (pior nível de controle).

O ACQ tem sido usado em numerosos estudos prospectivos a partir dos quais foram identificados dois pontos de corte, para discriminar com segurança “asma controlada” de “asma não controlada”: o escore de $\leq 0,75$ para a primeira situação e o de $\geq 1,5$ para a segunda situação.^(48, 50) Além disso, o ACQ tem a vantagem de ter identificado a diferença mínima clinicamente importante (mudança mínima de escore com significado clínico) a qual é de $0,5$ ⁽⁵⁰⁾.

Considerando que nem todos os pacientes usam β -agonista de curta ação (SABA) como medicação de resgate e nem todos profissionais são capazes de realizar espirometria nas consultas, foram desenvolvidos os questionários chamados ACQ5 (suprimidos os itens acima) e ACQ6 (suprimido somente a espirometria), que tiveram boa correlação com o chamado ACQ7, e que portanto podem ser interpretados de forma semelhante⁽⁵¹⁻⁵²⁾.

Como já mencionado, embora seja um instrumento de amplo uso na prática clínica e em pesquisa, o ACQ também pode sofrer

críticas, nas quais se inclui o fato de não avaliar o componente inflamatório. Além disso, observou-se que escores ≥ 4 somente são verificados em exacerbações graves, motivo pelo qual a pontuação dos 7 itens que compõem o questionário poderia ser melhorada⁽²³⁾.

1.6.3. Teste de Controle da Asma (ACT)

Outro instrumento validado, discriminativo e responsivo, desenvolvido para avaliar o controle da asma, é o ACT^(42, 53). De utilização mais simples e rápida que o ACQ7 (não inclui espirometria) o ACT é autoaplicável e compreende cinco questões relativas às 4 últimas semanas, que avaliam os sintomas, a frequência de uso BD de resgate e a opinião do paciente sobre o nível de controle de sua asma. Cada questão apresenta uma escala cuja pontuação varia entre um e cinco, resultando em um escore total do teste entre cinco e vinte e cinco pontos.

Nessa escala, 25 pontos significam o controle total ou remissão clínica dos sintomas da asma. O ponto de corte para definir “asma controlada”, é um escore $ACT \geq 20$ e o para definir “asma pobremente controlada” é um escore ≤ 15 .^(42, 53) Assim, em comparação à escala da GINA as correlações naturais são: “asma controlada” = $ACT \geq 20$; “asma parcialmente controlada” = $ACT 19 - 16$ e “asma não controlada” = $ACT \leq 15$. A diferença mínima, clinicamente importante, foi determinada como sendo de 1,88⁽⁵³⁾.

O ACT foi traduzido e adaptado para mais de 40 idiomas⁽²³⁾, inclusive para o português falado no Brasil⁽⁴⁴⁾.

Apesar também de ser amplamente empregado, a exemplo do ACQ e GINA, o ACT pode sofrer críticas, que incluem o fato de não aferir os domínios funcional e inflamatório da doença.

1.6.4. Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma (ACSS)

Com o intuito de avaliar o controle da asma de uma forma mais abrangente, Boulet *et al*⁽³⁸⁾ desenvolveram e LeBlanc *et al*⁽⁵⁴⁾ validaram o ACSS. Baseado nos critérios do controle da asma do Canadian Asthma Consensus Report⁽²⁸⁾ e, seguindo as diretrizes da GINA⁽⁷⁾, este

questionário avalia sintomas diurnos e noturnos, limitações na atividade física, frequência de utilização de medicação de resgate e VEF₁ e/ou PFE. O ACSS diferencia-se do ACQ e do ACT por ser preenchido pelo entrevistador (um profissional da área da saúde), por estar subdividido em três domínios distintos (clínico, funcional e inflamatório) e por incluir o componente da inflamação das vias aéreas.

O domínio clínico consiste de perguntas sobre a última semana abordando sintomas diurnos e noturnos, utilização de β -2 agonista e limitação de atividades. O domínio funcional aborda a função pulmonar, pela análise do VEF₁ pré-BD e /ou PFE. O domínio inflamatório, por sua vez, avalia a presença e a magnitude da eosinofilia, observada na análise do escarro induzido. Estes itens são pontuados em porcentagem gerando um escore total de 0 a 100%. Um escore total, ponderado equitativamente para cada domínio analisado, de 100% indica controle total da asma, 80 a 99% indicam controle adequado, 60 a 79% indica pobre controle, 40 a 59% revela controle muito pobre, e pontuação inferior a 40% é considerada como ausência de controle da asma. Na comparação com a escala GINA, pode-se estabelecer as seguintes correlações: “Asma controlada” = ACSS \geq 80%; “asma parcialmente controlada” = ACSS de 60 a 79% e “asma não controlada” = ACSS < 60%. O ACSS foi traduzido e adaptado culturalmente para uso no Brasil⁽⁴⁵⁾.

Embora o ACSS permita a avaliação da resposta ao tratamento da asma de uma forma mais completa que o ACT e o ACQ, ele sofre a limitação de incluir apenas os eosinófilos como biomarcadores da “bronquite”, deixando outros tipos de inflamação das vias aéreas eventualmente subestimados. Além disso, é de utilização mais restrita pelas complexidades técnicas inerentes ao emprego do escarro induzido. Para contornar esse fato, os autores sugerem que se utilize apenas os componentes clínico e funcional⁽³⁸⁾.

Figura 1. Comparação entre os principais instrumentos utilizados para classificar o nível de controle da asma.

	GINA2010	ACQ7	ACT	ACSS
Sintomas Diurnos	✓	✓	✓	✓
Sintomas Noturnos	✓	✓	✓	✓
Lim. das atividades	✓	✓	✓	✓
Medicação de resgate	✓	✓	✓	✓
Função Pulmonar	✓	✓		✓
Inflamação				✓
Quem avalia?	Profissional	Paciente	Paciente	Profissional
Período de avaliação	1-4 semanas	1 semana	4 semanas	1 semana
Escore	Controlada PC NC	0-6	5-25	20-100%
Diferença mínima clinicamente importante		0,5	1,38	Não calculado

PC = parcialmente controlada, NC = não controlada.

1.7. QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM ATIVIDADES PADRONIZADAS (AQLQ(S))

Trata-se de um questionário especificamente construído para avaliar o impacto da asma na qualidade de vida do paciente. Esse questionário autoaplicável, denominado de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), foi desenvolvido por Juniper *et al*⁽⁵⁵⁾ e destina-se a medir os problemas que os adultos com asma podem experimentar no dia a dia de suas vidas.

O questionário original contemplava quatro domínios: limitação das atividades (11 questões), sintomas (12 questões), emoções (5 questões) e estímulos ambientais (4 questões). As opções de resposta para cada uma das 32 questões estão contidas em uma escala de 7 pontos, onde 1 indica máximo prejuízo e 7 indica nenhum prejuízo. Quando testado, o AQLQ mostrou boas propriedades discriminativas e avaliativas, sendo recomendada sua inclusão em todos os estudos sobre asma⁽⁵⁶⁾.

Em 1999, Juniper *et al*⁽⁵⁷⁾ criaram e validaram uma nova versão para o AQLQ, fixando 5 atividades genéricas para avaliar limitações, em vez das mesmas serem selecionadas pelos pacientes. Desta forma surgiu

o AQLQ(S) que demonstrou propriedades similares ao questionário original, e ser responsivo às mudanças longitudinais⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾. Na prática, o AQLQ(S) mostrou que seus resultados são interpretáveis e a diferença mínima, clinicamente importante, foi identificada em 0,5⁽⁵⁹⁾. O AQLQ(S) foi traduzido para o português falado no Brasil⁽⁶⁰⁾. (APÊNDICE G)

2. JUSTIFICATIVAS

O objetivo atual do tratamento da asma é atingir o controle da mesma, ou seja, reduzir ou remover suas manifestações com a utilização de medicação controladora⁽²³⁾ e mantê-lo pelo maior tempo possível^(7, 26).

Este conceito engloba não só a necessidade de controle dos diferentes domínios da doença, mas sua manutenção a longo prazo, minimizando a variabilidade, visando também a prevenção de riscos futuros⁽⁷⁾.

Os diversos consensos atuais, que orientam o tratamento da asma^(7, 27-28), por sua vez, tomam como referência o nível de controle da doença para definir suas etapas. Como já mencionado anteriormente, diversos instrumentos foram criados e validados para avaliar o nível de controle da asma. A utilização dessas ferramentas na pesquisa clínica, e na prática médica, tem se expandido progressivamente⁽²³⁾. A opção por um ou outro instrumento, além das preferências pessoais ou de grupos, também tem sido condicionada pelos objetivos buscados e pela disponibilidade da estrutura de apoio existente para implementá-los. Nesta perspectiva, é altamente desejável a comparação entre os diferentes instrumentos, para classificar o nível de controle da asma, e os graus de concordância ou discordância entre eles.

Os estudos até o momento realizados, mostram que a caracterização da asma não controlada é, via de regra, de fácil determinação^(49, 61-63). Assim, neste nível de controle, as diretrizes indicam claramente a conduta: iniciar medicação controladora, ou aumentar sua dose, se já estiver em uso da mesma, ou ainda, associar outra medicação. Por outro lado, as controvérsias em relação à caracterização e à conduta terapêutica nos níveis intermediário e ideal de controle são relevantes^(7, 27). Tanto a GINA 2010⁽⁷⁾, por exemplo, quanto o Consenso Brasileiro para o Manejo da Asma⁽²⁷⁾ indicam, para o nível intermediário de controle, “considerar” aumentar a etapa de controle. Já para o nível ideal de controle, recomendam manter o paciente na mais baixa etapa de controle.

A classificação do nível de controle da asma da GINA, embora não formalmente validada, é talvez, a mais amplamente reconhecida e recomendada em nível mundial⁽⁴⁶⁾. Trata-se de uma escala categórica, na qual a alteração a pelo menos um (1) dos seus cinco (5) itens já pode

modificar a classificação do nível de controle, e, conseqüentemente, alterar a etapa terapêutica. Como nessa escala, o item funcional é caracterizado como normal ($VEF_1 \geq 80\%$ do previsto), ou não ($VEF_1 < 80\%$ do previsto), mínimas variações do VEF_1 podem alterar o nível de controle. Ocorre que não há definição clara de como esta medida deve ser realizada, quando a medicação controladora inclui um LABA; se pré ou pós-BD, com ou sem LABA.

Outro aspecto de grande importância, mas não suficientemente estudado, diz respeito ao nível de controle da asma e a presença de eosinofilia no escarro. Esta dimensão é relevante porque: (1) Sintomas, função pulmonar e inflamação nem sempre apresentam boa correlação^(9-10, 12-13, 31), (2) A minimização da inflamação eosinofílica das vias aéreas deveria ser considerada como um critério adicional para o controle da atividade da doença e para a redução dos riscos futuros⁽²⁴⁾; (3) A inflamação eosinofílica está estreitamente relacionada com o remodelamento das vias aéreas, especialmente através do espessamento da membrana basal⁽⁶⁴⁾; (4) Pode ser utilizada como guia terapêutico^(32, 37); (5) Seu grau de intensidade tem relação com o nível de controle da asma⁽³⁶⁾; (6) Caracteriza um importante fenótipo da asma⁽³¹⁾.

Outra dimensão significativa atual, em relação à asma, é aquela que avalia a correlação entre nível de controle e a qualidade de vida dos pacientes. Sabe-se que a asma classificada como não controlada, tem um impacto significativo nos escores dos instrumentos que medem qualidade de vida⁽⁶⁵⁾. Nenhum estudo, no entanto, foi realizado, até o momento, para avaliar se em níveis nos quais o controle da asma é mais adequado, os pacientes conseguem perceber diferenças significativas na qualidade de vida, avaliada por instrumentos especificamente desenvolvidos para medi-la.

Considerando estes relevantes aspectos, este estudo foi realizado, para responder as seguintes questões:

1ª.: Em que grau a avaliação do VEF_1 , medido com ou sem a influência de CI+LABA, interfere na interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010?;

2ª.: Em que grau a medida do VEF_1 , medido com ou sem a influência de CI+LABA, influencia a classificação do nível de controle da GINA 2010?;

3ª.: Qual o grau de concordância e de correlação entre a GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS na determinação do nível de controle da asma, quando aplicadas simultaneamente?;

4^a.: Qual o grau de correlação entre o nível de controle da asma avaliado pela escala GINA 2010 e a presença de eosinofilia detectada no escarro induzido?;

5^a.: Existem diferenças significativas nos escores do AQLQ(S) entre os pacientes classificados pela GINA 2010 como tendo “asma controlada” em relação aos com “asma parcialmente controlada”?;

6^a.: Qual instrumento (GINA 2010, ACQ7, ACT ou ACSS) se correlaciona melhor com os escores do AQLQ(S)?.

3. HIPÓTESES

Considerando as imprecisões dos critérios de controle da asma estabelecidos pela GINA, a escala universalmente mais empregada para determinar o nível de controle da doença, o presente estudo fundamenta-se nas seguintes hipóteses:

1. H₀ = A utilização do VEF₁ pré ou pós-BD, na vigência do uso ou não de LABA, não interfere na interpretação do parâmetro funcional da escala GINA 2010.
H₁ = A utilização do VEF₁ pré ou pós-BD, na vigência do uso ou não de LABA, interfere na interpretação do parâmetro funcional da escala GINA 2010.
2. H₀ = A utilização do VEF₁, pré ou pós-BD, na vigência do uso ou não de LABA, não altera a classificação do nível de controle da asma, de acordo com os critérios da escala GINA 2010.
H₁ = A utilização do VEF₁, pré ou pós-BD, na vigência do uso ou não de LABA, altera a classificação do nível de controle da asma, de acordo com os critérios da escala GINA 2010.
3. H₀ = Quando aplicadas simultaneamente, as escalas GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS classificam igualmente o nível de controle da asma.
H₁ = Quando aplicadas simultaneamente, as escalas GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS divergem quanto à classificação do nível de controle da asma.
4. H₀ = Os participantes com asma classificada como controlada pela GINA 2010, têm uma proporção de eosinofilia no escarro induzido semelhante aos daqueles com asma classificada como parcialmente controlada.
H₁ = Os participantes com asma classificada como controlada pela GINA 2010, têm uma proporção de eosinofilia no escarro induzido significativamente menor aos daqueles com asma classificada como parcialmente controlada.

5. H0 = Participantes com asma classificada como controlada, conforme os critérios da GINA 2010, têm qualidade de vida semelhante à dos pacientes com asma parcialmente controlada;
H1 = Participantes com asma classificada como controlada, conforme os critérios da GINA 2010, têm qualidade de vida melhor do que a dos pacientes com asma parcialmente controlada.

6. H0 = Quando aplicadas simultaneamente, as escalas GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS se correlacionam de forma semelhante aos escores de qualidade de vida obtidos com a utilização do AQLQ(S).
H1 = Quando aplicadas simultaneamente, as escalas GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS divergem entre si em relação aos escores de qualidade de vida obtidos com a utilização do AQLQ(S).

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVOS GERAIS

1. Estudar como a classificação da asma considerada controlada ou parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010, comporta-se quando o VEF_1 utilizado para essa classificação é medido sob diferentes circunstâncias (com ou sem LABA, pré ou pós-BD).
2. Investigar como a classificação da asma em controlada ou parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010, relaciona-se com outros instrumentos de medida de controle da asma, com a inflamação das vias aéreas e com a qualidade de vida.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

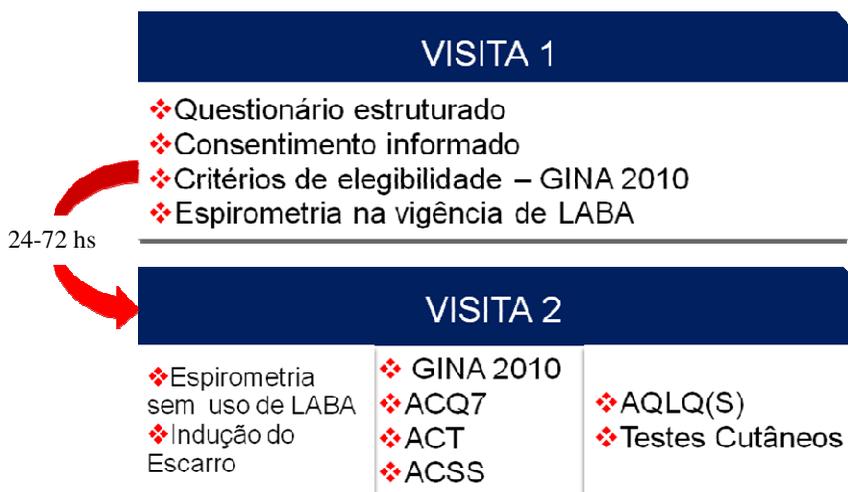
1. Determinar a influência da avaliação do VEF_1 , pré e pós-BD, aferido com ou sem a influência de LABA na interpretação do parâmetro funcional da escala GINA 2010;
2. Determinar a influência da avaliação do VEF_1 , pré e pós-BD, aferido com ou sem a influência de LABA, na definição do nível de controle da asma, de acordo com os critérios da GINA 2010;
3. Determinar a concordância e correlação entre as classificações de controle da asma propostas pela GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS;
4. Determinar se a avaliação do nível de controle da asma pela GINA 2010, tem relação com a presença de eosinofilia observada no escarro induzido;
5. Determinar se existem diferenças na qualidade de vida de asmáticos com asma controlada ou parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.
6. Determinar qual classificação de controle da asma (GINA 2010, ACQ7, ACT ou ACSS) se correlaciona melhor com o nível de qualidade de vida avaliado pelo AQLQ(S).

5. MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal consistindo de duas visitas consecutivas, V1 e V2, no laboratório do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA), realizadas sempre no mesmo período do dia (manhã) e agendadas com um intervalo de 24 a 72 horas entre elas. Os principais desfechos do estudo incluíram a medida simultânea do controle da asma pelos critérios da GINA 2010, ACQ7, ACT e ACSS e sua relação com qualidade de vida, conforme medida pelo AQLQ(S), e inflamação das vias aéreas medida pela celularidade total e diferencial no escarro induzido. As medidas clínicas e funcionais foram realizadas às cegas dos resultados do exame do escarro os quais apenas foram conhecidos após o final do estudo.

Figura 2. Fluxograma dos procedimentos do estudo.



* A ordem na execução dos procedimentos foi sistematicamente a mesma para todos os participantes.

5.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no NUPAIVA, localizado no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

5.3. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo realizado foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC através do Certificado nº 766 (Processo: 766 e FR: 338488), emitido em 31/05/2010 (ANEXO). Todos os participantes assinaram o devido “Consentimento Informado” após explicação detalhada do estudo (APÊNDICE A).

5.4. PARTICIPANTES

Asmáticos adultos, com idade entre 18 e 70 anos, atendidos em consultório de pneumologista, em uso de dose fixa de CI + LABA (qualquer dose), por pelo menos 3 meses, cuja asma foi considerada controlada ou parcialmente controlada de acordo com os critérios de controle da asma GINA 2010⁽⁷⁾ foram consecutivamente recrutados para participar do estudo no período entre agosto/2010 e agosto/2011. Os demais critérios de inclusão foram: (1) ser capaz de fornecer consentimento informado; (2) ser portador de asma confirmada objetivamente por limitação reversível ao fluxo de ar (aumento de VEF₁ >15% após a inalação de BD de curta duração) nos participantes com um VEF₁ <70% do previsto ou VEF₁/CVF < 70%, ou por HRVA à metacolina (PC₂₀ < 8mg/ml) quando de um VEF₁ > 70% do previsto; (3) não ter tido infecção respiratória nas últimas quatro semanas e nem exacerbação da asma nos últimos três meses e; (4) ser não fumante ou ex-fumante, por no mínimo um ano, com carga tabágica inferior a 10 maços/ano.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) ser portador de outras doenças pulmonares conhecidas (ex.: bronquite crônica, enfisema pulmonar, bronquiectasias, etc.) ou de outras doenças graves cujo tratamento pudesse confundir os resultados (ex.: bloqueadores β-adrenérgicos), (2) falta de aderência reconhecida ao tratamento da asma, ou (3) estar grávida ou estar amamentando.

5.5. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E DEFINIÇÕES DO ESTUDO

Na primeira visita (V1), os pacientes, elegíveis para o estudo, receberam e assinaram o consentimento informado, responderam a um questionário estruturado (APÊNDICE B) contendo informações demográficas, tempo de diagnóstico e tempo de tratamento da asma, além das medicações em uso e suas respectivas doses. Realizaram também uma espirometria pré e pós-BD, em uso de medicação controladora (CI+LABA) e receberam orientações sobre a segunda visita (V2) do estudo. Na V2, os participantes retornaram sem utilizar sua medicação controladora por pelo menos 12 horas, ou medicação de resgate, por pelo menos 6 horas. Realizaram então, espirometria pré e pós-BD, indução do escarro, preenchimento dos questionários de avaliação do controle da asma e de qualidade de vida, além de teste cutâneo para aeroalérgenos.

5.5.1. Avaliação do controle da asma pelos critérios da GINA 2010:

Asma controlada e parcialmente controlada foram definidas de acordo com a GINA 2010⁽⁷⁾. A asma foi considerada controlada se apresentasse todos os critérios a seguir: (1) sintomas diurnos ausentes ou presentes em uma frequência ≤ 2 vezes por semana, (2) ausência de limitação às atividades, (3) ausência de sintomas noturnos, (4) necessidade de medicação de resgate ≤ 2 vezes por semana e, (5) $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto. Asma parcialmente controlada foi definida pela presença de qualquer um dos achados a seguir, ou no máximo, dois deles: (1) sintomas diurnos > 2 vezes por semana, (2) qualquer limitação às atividades, (3) qualquer sintoma noturno, (4) necessidade de medicação de resgate > 2 vezes por semana e, (5) $VEF_1 < 80\%$ do previsto.

Para a inclusão no estudo, o parâmetro funcional da escala GINA 2010 teve como referência o VEF_1 pós-BD, medido sob a influência de LABA (V1) (APÊNDICE C). Posteriormente, este mesmo parâmetro foi comparado com o VEF_1 pré-BD, em uso de LABA (V1), e VEF_1 pré e pós-BD, sem uso de LABA (V2). As alterações na classificação do nível de controle da asma, pelos critérios da GINA 2010, foram checadas nestas diferentes circunstâncias.

5.5.2. Avaliação do controle da asma pelo ACQ7

O ACQ7⁽⁴¹⁾ é um questionário autoaplicável composto por sete perguntas referentes à última semana podendo resultar em um escore máximo de 6 e mínimo de zero. Os participantes responderam às questões relacionadas às manifestações clínicas e à frequência do uso de medicação de resgate, enquanto que o investigador completou a última pergunta referente ao valor do VEF₁ pré-BD (APÊNDICE D). Os pontos de corte do ACQ7 previamente estabelecidos para asma controlada são um escore $\leq 0,75$ e para asma não controlada um escore $\geq 1,5$ ^(48, 50). No presente estudo o ponto de corte para asma controlada foi mantido enquanto que asma parcialmente controlada foi considerada aquela com um escore $\geq 0,75$ e $\leq 1,5$.

5.5.3. Avaliação do controle da asma pelo ACT

O ACT⁽⁴²⁾, um questionário autoaplicável, que compreende cinco questões relativas às 4 últimas semanas que avaliam os sintomas, frequência de uso BD de resgate e opinião do paciente sobre o nível de controle de sua asma, foi inteiramente completado pelo paciente (APÊNDICE E). Cada questão apresenta uma escala cuja pontuação varia entre um e cinco resultando em um escore total do teste entre cinco e vinte e cinco pontos. Os pontos de corte do ACT, previamente estabelecidos^(42, 53), definem que um escore ≥ 20 indica asma controlada, enquanto um escore ≤ 15 indica asma pobremente controlada. No presente estudo os pontos de corte para os extremos do controle foram mantidos, enquanto que asma parcialmente controlada foi considerada aquela com um escore entre 19 e 16 pontos.

5.5.4 Avaliação do controle da asma pelo ACSS

O ACSS⁽³⁸⁾ é um questionário preenchido pelo investigador que avalia sintomas diurnos e noturnos, limitações na atividade física, frequência de utilização de medicação de resgate em relação à última semana, VEF₁ e/ou PFE pré-BD e inflamação das vias aéreas aferidos no presente momento. Os componentes clínico e funcional do ACSS foi preenchido pelo pesquisador na V2, sendo que o componente inflamatório foi preenchido ao final do estudo, quando também foi calculado o escore do ACSS (APÊNDICE F). De acordo com os elaboradores desse instrumento um escore total, ponderado equitativamente para cada domínio analisado de 100% indica controle total da asma, 80 a 99% indica controle adequado, 60 a 79% indica pobre controle, 40 a 59% revela controle muito pobre, e pontuação

inferior a 40% é considerada como ausência de controle da asma. No presente estudo, foi considerado que um escore do ACSS $\geq 80\%$; corresponde à definição de asma controlada e que asma parcialmente controlada corresponde a um escore do ACSS entre 60 a 79%.

Tabela 1. Equivalências utilizadas para definir asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com diferentes instrumentos para medir o nível de controle da asma.

Instrumento	NÍVEL DE CONTROLE		
	Controlada	Parcialmente Controlada	Não controlada
GINA 2010⁽⁷⁾	TODOS OS ITENS ABAIXO sintomas diurnos $\leq 2x/$ semana limitação das atividades nenhuma sintomas noturnos nenhum medicação de resgate $\leq 2x/$ semana função pulmonar normal (PFE ou VEF ₁)	ATÉ DOIS DOS ITENS ABAIXO sintomas diurnos $>2x/$ semana limitação das atividades qualquer sintomas noturnos qualquer medicação de resgate $> 2x/$ semana função pulmonar $<80\%$ previsto/ou do melhor pessoal (PFE ou VEF ₁)	\geq TRÊS DOS ITENS ABAIXO sintomas diurnos $>2x/$ semana limitação das atividades qualquer sintomas noturnos qualquer medicação de resgate $> 2x/$ semana função pulmonar $<80\%$ previsto/ou do melhor pessoal (PFE ou VEF ₁)
ACQ7⁽⁴¹⁾	escore $\leq 0,75$	escore $0,75 - 1,5^*$	escore $> 1,5$
ACT⁽⁴²⁾	escore ≥ 20	escore $\leq 19 - 16^*$	escore ≤ 15
ACSS⁽³⁸⁾	escore $\geq 80\%$	escore $79\% - 60\%^*$	escore $< 60\%$

* *modificação do estudo*

5.5.5. Qualidade de vida na asma (AQLQ(S))

A qualidade de vida foi aferida utilizando-se o Questionário sobre Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas AQLQ(S)⁽⁵⁷⁾ o qual é um questionário autoaplicável, referente as duas últimas semanas, com 32 questões divididas em quatro domínios: limitação das atividades (11 questões), sintomas (12 questões), emoções (5 questões) e estímulos ambientais (4 questões). (APÊNDICE G).

5.5.6. Espirometria

Espirometrias pré-BD e pós-BD foram realizadas de acordo com as especificações da *American Thoracic Society*⁽⁶⁶⁾ em um espirômetro computadorizado (*Koko Spirometer*, PDS Instrumentation, Louisville, USA). Para tanto foi registrado como VEF₁ basal o melhor entre três valores reprodutíveis, em curvas aceitáveis, e com amplitude inferior a 5%.

5.5.7. Teste cutâneo

Teste cutâneo de alergia foi realizado pela técnica de puntura modificada⁽⁶⁷⁾ usando 14 extratos alergênicos inalatórios comuns. A leitura foi feita após 15 minutos, registrando-se o diâmetro médio da circunferência em milímetros. Atopia foi definida pela presença de um ou mais testes cutâneos com um diâmetro de enduração 3 mm superior ao do resultado do controle negativo.

5.5.8. Indução do escarro

A indução de escarro foi realizada pelo método descrito por Pizzichini *et al*⁽²⁹⁾. Resumidamente, o procedimento foi iniciado 15 minutos após a administração de 200 µg de salbutamol inalado, através da inalação de um aerossol de solução salina em concentrações crescentes de 3%, 4% e 5%, cada uma destas inalada por 7 minutos sucessivamente até a última concentração ou até uma queda do volume expirado no primeiro segundo (VEF₁) igual ou superior a 20% em relação ao valor basal. Para a nebulização da solução salina foi utilizado um nebulizador ultrassônico Fisoneb (*Fisons*, Pickering, Ontario, Canadá), com débito de 0,87 ml/min e partículas com diâmetro aerodinâmico de massa mediano de 5,58 µm. Após cada período de inalação, o VEF₁ foi medido para garantir a segurança do teste, sendo que a concentração da solução salina não era aumentada caso ocorresse uma queda do VEF₁ ≥ 10% em relação ao valor basal.

5.6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DO ESCARRO

O escarro foi processado dentro de duas horas, pela técnica descrita por Pizzichini *et al*⁽²⁹⁾. Inicialmente, as porções densas do material expectorado foram selecionadas a olho nu ou, se necessário, sob visualização por um microscópio invertido, usando-se um fórceps de 115mm para separar o escarro da saliva. A fração selecionada foi colocada em um tubo de poliestireno de 15ml e tratada com quatro vezes o seu volume de ditiotreitol (DTT) a 0,1% (*Sputalysin 10%*; Calbiochem Corp., San Diego, CA). Esta mistura foi agitada por 15 segundos e consecutivamente aspirada e ejetada utilizando-se uma pipeta de Pasteur. O tubo de poliestireno foi então colocado em um agitador de mesa (*Dade Tube Rocker*; Baxter Diagnostics Corporation, Miami, FL) e agitado por 15 minutos. Para sustar o efeito do DTT sobre a suspensão de células, foi adicionado solução salina tamponada em fosfato de Dulbecco (D-PBS) numa quantidade correspondente a quatro vezes o volume inicial de escarro selecionado. A suspensão resultante foi filtrada em um filtro de náilon com microporos de 48 μ m (*BBS Thompson*, Scarborough, Ontario) para remover os restos celulares e o muco não dissolvido. Em seguida, foi realizada a contagem celular total de leucócitos, excluindo-se as células escamosas utilizando-se um hemocítmetro de Neubauer modificado. A viabilidade celular foi determinada pelo método de exclusão pelo *trypan blue* (as células mortas aparecem em azul). Sessenta a oitenta microlitros da suspensão, ajustada para 1.0×10^6 /ml, foram colocados em recipientes para uma citocentrífuga *Shandon III* (Shandon Southern Instruments, Sewickley, PA) e quatro citospinas codificadas foram preparadas a 450rpm por 6 minutos. Depois de secar ao ar livre, as citospinas foram coradas pelo corante de Giemsa para a contagem diferencial de células, sendo que 400 células não escamosas foram contadas na lâmina de melhor qualidade.

Eosinofilia no escarro, caracterizando inflamação eosinofílica, foi considerada presente se a proporção de eosinófilos fosse $\geq 3.0\%$ ⁽⁶⁸⁾.

5.7. TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado baseado em uma diferença do VEF₁ de 200 ml, medido sob diferentes circunstâncias nos mesmos

participantes, valor considerado como clinicamente importante⁽⁷⁾. Para esta diferença, considerando um α (dois lados) = 5% e um β de 20% (poder de 80%), a amostra foi estimada em 49 participantes.

5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis de distribuição normal foram sumarizadas como média e desvio padrão, enquanto aquelas de distribuição não normal (ex.: eosinófilos no escarro) foram sumarizadas como mediana e 10-90 percentis.

Variáveis categóricas foram apresentadas como percentuais. A concordância das diferentes escalas para a medida do nível de controle da asma (GINA 2010 com VEF₁ pré-BD ou pós-BD, ACQ7, ACT e ACSS) foram calculadas através do Kappa e a interpretação dos resultados foi baseada nos pontos de corte propostos por Landis e Koch⁽⁶⁹⁾ (< 0.00 = pobre; 0.00-0.20 = discreta; 0.21-0.40 = aceitável; 0.41-0.60 = moderada; 0.61-0.80 = substancial; 0.81-1.00 = quase perfeita). Correlações entre variáveis foram estimadas pelo Coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman.

Diferenças entre grupos foram examinadas através de teste do Chi-quadrado e teste t de Student pareado. Diferenças dentro de grupo foram examinadas pelo teste t de *student* não pareado.. Todos os testes estatísticos foram bi-caudados e o nível de significância aceito foi de 1% para corrigir o efeito de múltiplas comparações.

Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences* for Windows, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

6. RESULTADOS

De um total de sessenta e seis sujeitos (66) recrutados, cinquenta e um (51) foram considerados elegíveis e incluídos no estudo. Dos não elegíveis, 6 usavam somente CI, 4 foram classificados como tendo asma não controlada, 2 não compareceram à V2 e 3 não conseguiram produzir escarro suficiente para procedimento e análise conforme o método utilizado. A Tabela 2 descreve as características demográficas, clínicas e funcionais, com os respectivos níveis de controle da asma, de acordo com os critérios da GINA 2010⁽⁷⁾, dos participantes do estudo.

Como pode ser observado, a média de idade foi significativamente maior no grupo de participantes que tiveram a asma classificada como parcialmente controlada. A média do tempo de diagnóstico da doença, tomando-se como referência “ ≥ 10 anos”, no entanto, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Em relação ao gênero, atopia, tabagismo e dose média diária de CI, em dose equivalente em beclometasona, verificou-se homogeneidade entre os participantes com asma controlada e parcialmente controlada.

No que se refere aos valores observados nas espirometrias, estes foram significativamente maiores nos pacientes com asma controlada.

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes, de acordo com o nível de controle da asma baseado na escala da GINA 2010*

Característica	Controlada n=23	Parcialmente controlada n = 28	p
Idade, anos	33.0 (18-61)	46.6 (22-67)	<0.001
Gênero, feminino	12 (52.2%)	21 (75%)	0.14
Atopia, n	20 (86.9%)	20 (71.4%)	0.11
Nunca fumaram, n	16 (69.6%)	25 (89.3%)	0.15
Dose de CI, µg/d**	880.4 (250-2000)	794.6 (250-2000)	0.35
Diagnóstico da asma***	15 (65,2%)	22 (78,6%)	0,35
Em uso de LABA	23 (100%)	28 (100%)	
VEF ₁ pré-BD,%****	92.7 (88.7;96.8)	77.8 (71.9;83.7)	< 0.001
VEF ₁ pós-BD,%****	94.3 (90.6;98.2)	80.8 (74.9;86.7)	< 0.001
VEF ₁ /CVF pré-BD,%****	80.8 (76.5;85.1)	69.5 (65.8;73.2)	< 0.001
VEF ₁ /CVF pós-BD,%****	81.4 (77.1;85.8)	70.4 (66.5;74.3)	<0.001

Os dados de distribuição normal estão expressos como média e desvio padrão ou mínimo e máximo. Variáveis dicótomas estão expressas como percentuais exceto quando especificado de outra forma.

Atopia significa um ou mais testes de alergia cutânea por puntura positivo, com um halo 3 mm maior do que o controle negativo.

CI = corticóide inalado

LABA = broncodilatador de ação prolongada (salmeterol ou formoterol).

BD = broncodilatador (salbutamol).

VEF₁ = volume expirado forçado no primeiro segundo. CVF = capacidade vital forçada.

**Valores do VEF₁ para a classificação de acordo com a GINA⁽⁷⁾ são aqueles obtidos em tratamento e pós-BD.*

*** Dose equivalente em beclometasona, por dia.*

**** Tempo de diagnóstico da asma (≥ 10 anos).*

***** Os valores previstos para VEF₁ e CVF são os de Crapo et al⁽⁷⁰⁾, e foram obtidos em uso de medicação controladora.*

6.1. AVALIAÇÃO DO VEF₁ PRÉ E PÓS- BD, COM OU SEM A INFLUÊNCIA DE LABA, NA DEFINIÇÃO DO NÍVEL DE

CONTROLE DA ASMA, DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DA GINA 2010.

Em asmáticos usando a combinação CI+LABA a medida do VEF₁ em percentual do previsto, pré e pós-BD, aferido com ou sem a influência do LABA, pode alterar a interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010 (de $\geq 80\%$ para $< 80\%$) (Tabela 3).

Tabela 3. Mudança da interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010 (de $\geq 80\%$ para $< 80\%$), de acordo com o VEF₁ em percentual do previsto, avaliado com ou sem a influência do LABA.

	VEF ₁ % previsto $\geq 80\%$	VEF ₁ % previsto $< 80\%$
Pós-BD com LABA	36	15
Pré-BD com LABA	35	16
Pós-BD sem LABA	32	19
Pré-BD sem LABA	26	25

Nesses pacientes, a classificação do nível de controle da asma, conforme a GINA 2010, pode alterar-se, de controlada para parcialmente controlada, ou desta para não controlada, se o VEF₁ em percentual do previsto, pré e pós-BD, for medido com ou sem a influência do LABA, como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4. Influência do VEF₁ em percentual do previsto, pré e pós-BD, medido com ou sem o uso de LABA, na classificação do nível de controle da asma conforme a GINA 2010.

Nível de controle VEF ₁ em % do previsto	Asma Controlada	Asma Parcialmente Controlada	Asma Não Controlada
Pós-BD com LABA	23	28	-
Pré-BD com LABA	22	29	-
Pós-BD sem LABA	20	30	01
Pré-BD sem LABA	19	31	01

Nem todos os participantes, nos quais o VEF₁ passou de $\geq 80\%$ para $< 80\%$ do percentual do previsto, tiveram mudança na classificação

do nível de controle porque, de acordo com a GINA 2010, “asma parcialmente controlada” admite que até dois itens da escala possam estar alterados.

A Tabela 5 mostra a média das diferenças entre medidas do VEF₁ pré e pós-BD, em litros ou percentual do previsto, medido com a influência do LABA (V1). Em volume, a variação foi de 70 ml; em percentual do previsto, de 3,7%. Conforme detalhado na Tabela 3, esta variação foi suficiente para mudar a interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010 em apenas um caso. O mesmo aconteceu em relação ao nível de controle da asma (Tabela 4).

Tabela 5. Diferença entre as medidas do VEF₁, expresso em litros ou percentual do previsto, em uso de LABA, pré e pós-BD.

	Média e 95% IC
VEF ₁ L, com LABA, pré-BD	2.9 (2.6;3.1)
VEF ₁ L, com LABA, pós-BD	3.0 (2.7;3.2)
Média das diferenças (95% IC)*	0.07 (0.04;0.10), p< 0.001
VEF ₁ % previsto, com LABA, pré-BD	84.5 (80.3;88.7)
VEF ₁ % previsto, com LABA, pós-BD	86.9 (82.9;90.9)
Média das diferenças (95% IC)	3.7 (1.4;4.9), p<0.001

*IC = intervalo de confiança. * teste T pareado*

A Tabela 6 mostra a média das diferenças entre as medidas do VEF₁, pré e pós-BD, em litros ou percentual do previsto, medido sem a influência do LABA (V2). Em volume, a variação foi de 140 ml; em percentual do previsto, de 4,3%. Esta variação modificou a interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010 em seis casos. Em relação à mudança no nível de controle, esta ocorreu em dois participantes.

Tabela 6. Diferença entre as medidas do VEF₁, expresso em litros ou percentual do previsto, sem uso de LABA, pré e pós-BD.

	Média e 95% IC
VEF ₁ L, sem LABA, pré-BD	2.7 (2.4;3.0)

VEF ₁ L, sem LABA, pós-BD	2.9 (2.6;3.1)
Média das diferenças (95% IC)	0.14 (0.10;0.18), p< 0.001
VEF ₁ % previsto, sem LABA, pré-BD	80.2 (75.8;84.6)
VEF ₁ % previsto, sem LABA, pós-BD	84.5 (80.3;88.8)
Média das diferenças (95% IC)	4.3 (3.4;5.6), p<0.001

IC = intervalo de confiança. * teste T pareado

Na situação extrema, quando comparados os valores do VEF₁ pós-BD sob a influência do LABA (V1), com aqueles medidos pré-BD sem influência de LABA (V2), observou-se a seguinte média das diferenças: em litros, 230 ml; em percentual do previsto, 6,7% (Tabela 7). Estes valores alteraram a interpretação do parâmetro funcional da GINA 2010 em 10 casos (19,6%) e a mudança no nível de controle em cinco participantes (9,8%).

Tabela 7. Diferença entre as medidas do VEF₁, expresso em litros ou percentual do previsto, com o uso de LABA pós-BD, e sem o uso de LABA, pré-BD.

	Média e 95% IC
VEF ₁ L, com LABA, pós-BD	3.0 (2.7;3.2)
VEF ₁ L, sem LABA, pré-BD	2.7 (2.4;3.0)
Média das diferenças (95%IC)*	0.23 (0.16;0.30), p < 0.001
VEF ₁ % previsto, com LABA, pós-BD	86.9 (82.9;90.9)
VEF ₁ % previsto sem LABA, pré-BD	80.2 (75.8;84.6)
Média das diferenças (95% IC)*	6.7 (4.5;9.0), p < 0.001

6.2. COMPARAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES DE CONTROLE DA ASMA: GINA 2010, ACQ7, ACT E ACSS

A comparação do nível de controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010⁽⁷⁾ com aquelas do ACQ7⁽⁴¹⁾, ACT⁽⁴²⁾ e ACSS⁽³⁸⁾, está demonstrada na Tabela 8 e Gráfico 1.

Tabela 8. Classificação do controle da asma, de acordo com diferentes instrumentos, com VEF₁ medido sob a influência de LABA.

Instrumento	Classificação do controle da Asma		
	Controlada	Parcialmente	Não controlada

	n (%)	Controlada n (%)	n (%)
GINA*	23 (45.1)	28 (54.9)	-
ACQ7**	31 (60.8)	17 (33.3)	3 (5.9)
ACT	37 (72.5)	14 (27.5)	
ACSS***	30 (58.8)	14 (27.5)	7 (13.7)

* VEF_1 pós-BD avaliado em vigência de LABA. **Escore recalculado com a utilização do VEF_1 pré-BD na vigência de LABA. ***Escore recalculado com a utilização de VEF_1 pré-BD na vigência de LABA.

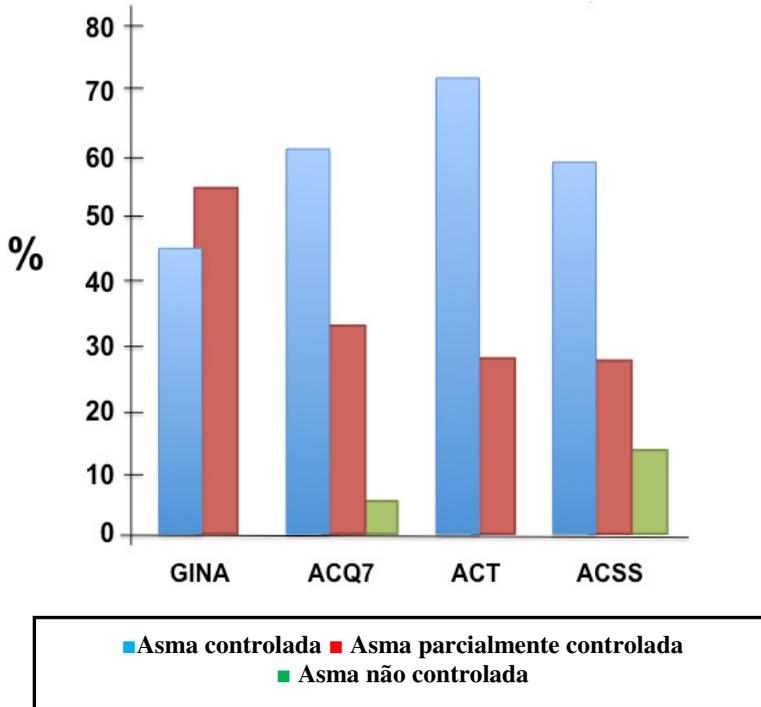


Gráfico 1. Proporção de asma controlada, parcialmente controlada e não controlada de acordo com diferentes instrumentos para classificar o nível de controle da asma.

A concordância entre as classificações de controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010 com a dos demais instrumentos aferida pelo coeficiente *Kappa* foi considerada como aceitável⁽⁶⁹⁾ (valores entre 0.21 e 0.4) para todos os instrumentos utilizados neste estudo (ACQ7 = 0.31; $p = 0.021$; ACT = 0.25; $p = 0.037$ e ACSS = 0.38; $p = 0.01$).

Por outro lado, a classificação de controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010 correlacionou-se de forma significativa com o ACQ7 ($r = 0.473$; $p < 0.001$), com o ACT ($r = -0.407$; $p = 0.003$) e com o ACSS ($r = -0.553$; $p < 0.001$). Interpretação semelhante observou-se entre o ACQ7 e o ACT ($r = -0.680$; $p < 0.001$) e entre o ACQ7 e o ACSS ($r = -0.427$; $p = 0.002$). O menor grau de correlação ocorreu entre o ACT e o ACSS ($r = 0.259$; $p = ns$). (Tabela 9).

Tabela 9. Matriz de correlação entre os diversos instrumentos para classificar o controle da asma (Spearman).

	ACQ7	ACT	ACSS**
GINA*	0.473 $p < 0.001$	-0.407, $p = 0.003$	-0.553, $p < 0.001$
ACQ7**		-0.680, $p < 0.001$	-0.427, $p = 0.002$
ACT **			0.259, $p = ns$

* *GINA 2010- classificação em asma controlada ou parcialmente controlada.*

** *expresso com escore do questionário*

Observou-se também que os escores do ACQ7, ACT e ACSS diferiram significativamente entre o grupo dos asmáticos considerados controlados ou parcialmente controlados pelos critérios GINA 2010 (Tabela 10, Gráfico 2). Em contraste, o ACT foi o único instrumento que não diferenciou asma controlada de parcialmente controlada, pelos critérios da GINA 2010.

Tabela 10. Escores dos diferentes questionários de controle da asma de acordo com a classificação de controle GINA 2010 utilizando valores de VEF₁ pós-BD em uso de LABA.

Classificação do controle da Asma de acordo com a GINA 2010 (média e IC)			
Controlada	Parcialmente controlada	Média das diferenças (IC)	p*

ACQ7	0.45 (0.29; 0.63)	0.98 (0.73; 1.2)	-0.5 (-0.84;- 0.21)	0.001
ACT	23.1 (22.3;23.9)	21.1 (20.0; 22.1)	2.0 (0.75; 3.3)	0.003
ACSS	87.8 (83.9; 91.7)	73.4 (68.1; 78.7)	14.4 (8.0;20.8)	<0.001

IC = intervalo de confiança. * teste T não pareado

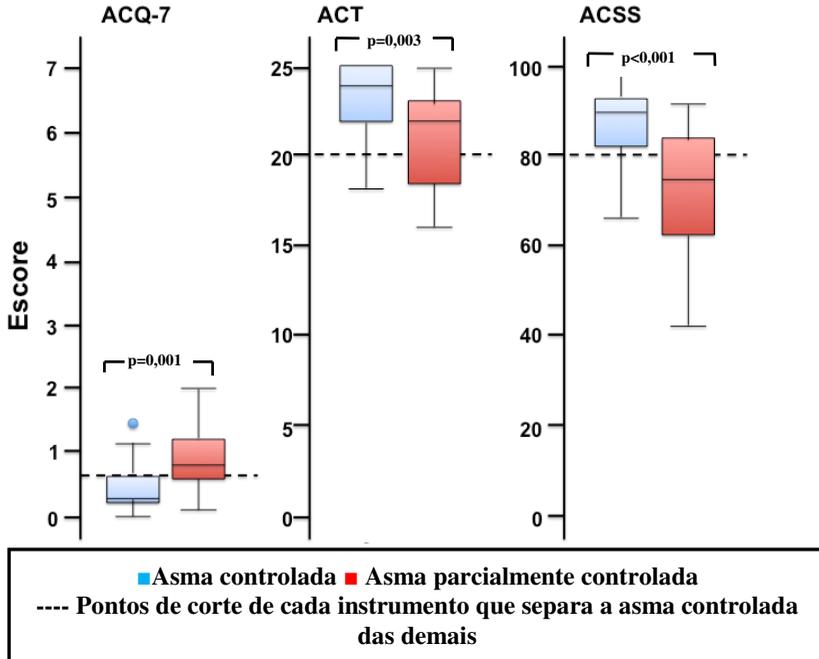


Gráfico 2. Comparação dos escores dos diferentes questionários de controle da asma classificada como controlada ou parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010.

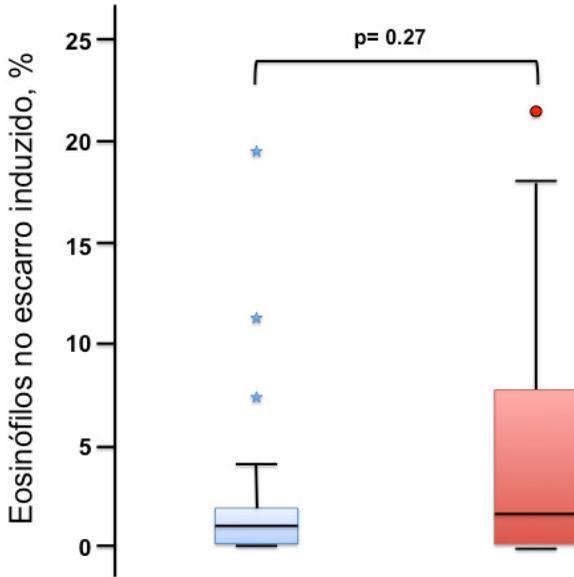
6.3. INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS *VERSUS* CONTROLE DA ASMA

O percentual de eosinófilos no escarro, em termos numéricos, foi maior nos participantes classificados como tendo asma parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010⁽⁷⁾, do que entre os com asma controlada (1,6/1,0), porém sem alcançar significação estatística ($p = 0,27$) (Tabela 11 e Gráfico 3).

Tabela 11. Contagem celular total e diferencial no escarro induzido, em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.

Características	Controle da asma de acordo com GINA 2010*		P
	Controlada n=23	Parcialmente controlada n=28	
Viabilidade celular,%	81.0 (55.4;95.5)	89.0 (68.1;96.0)	0,04
CCTx10 ⁶ /mg	7.5 (2.9;16.9)	7.3 (1.8;16.0)	0,80
Neutrófilos%	48.0 (13.8;61.7)	55.0 (6.9;87.4)	0,17
Eosinófilos%	1.0 (0;9.5)	1.6 (0;13.2)	0,27
Macrófagos%	51.3 (32.3;80.6)	31.0 (9.7;86.1)	0,04
Linfócitos%	2.3 (0.4;4.5)	2.1 (0.2;4.3)	0,90
Eosinofilia**,n (%)	4 (17.4)	11(39.2)	0,08

*Expresso como mediana (10;90 percentis), CCT = contagem celular total
*VEF₁ em uso de LABA e pós-BD. ** Eosinofilia = eosinófilos no escarro \geq 3%*



■ Asma controlada ■ Asma parcialmente controlada

Gráfico 3. Percentual de eosinófilos no escarro induzido em pacientes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.

Já em relação à presença de inflamação das vias aéreas, conforme determinada pela presença de eosinofilia no escarro induzido (eosinófilos $\geq 3\%$), esta foi quase três vezes mais frequente nos participantes com asma parcialmente controlada, do que naqueles com asma controlada (11/28 *versus* 4/23). Embora o nível de significância estatística não tenha sido alcançado ($p = 0,08$), é possível que numa amostra maior, isto viesse a acontecer (Gráfico 4).

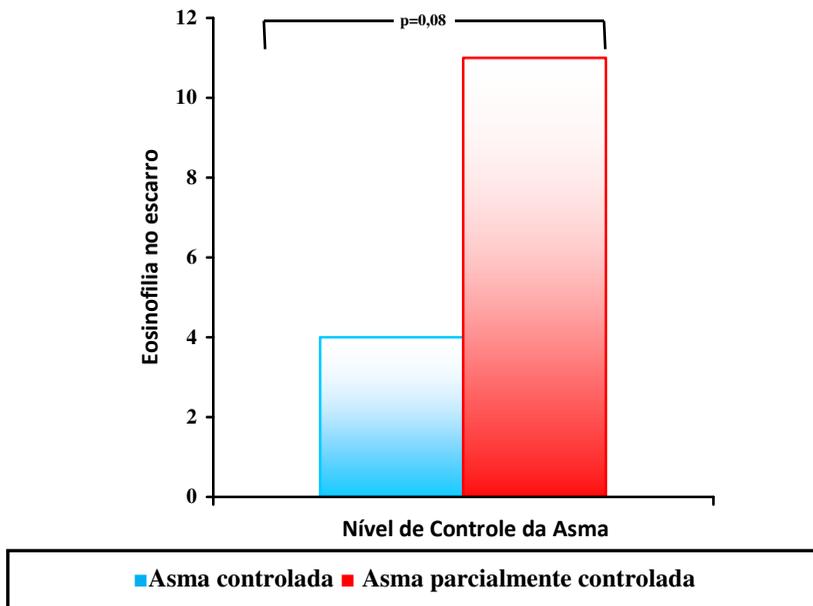


Gráfico 4. Casos de asma eosinofílica no escarro induzido na asma controlada e parcialmente controlada de acordo com os critérios da GINA 2010.

6.4. CONTROLE DA ASMA E QUALIDADE DE VIDA

6.4.1. Qualidade de vida em participantes com asma controlada ou parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010

Participantes com asma controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010, tiveram um escore de qualidade de vida significativamente mais elevado do que aqueles com asma parcialmente controlada. A média da diferença entre os dois grupos foi igual a 1.05, o que é também considerado clinicamente importante (Tabela 12, Gráfico 5).

Tabela 12. Diferença do escore global do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com a classificação de controle GINA 2010 utilizando valores de VEF₁ pós-BD, em uso de LABA.

	Média e 95% IC
Asma controlada	6.2 (5.8; 6.6)
Asma parcialmente controlada	5.2 (4.7; 5.6)
Média das diferenças (95%IC)	1.05 (0.48; 1.6), p<0.001

IC = intervalo de confiança, * teste T não pareado

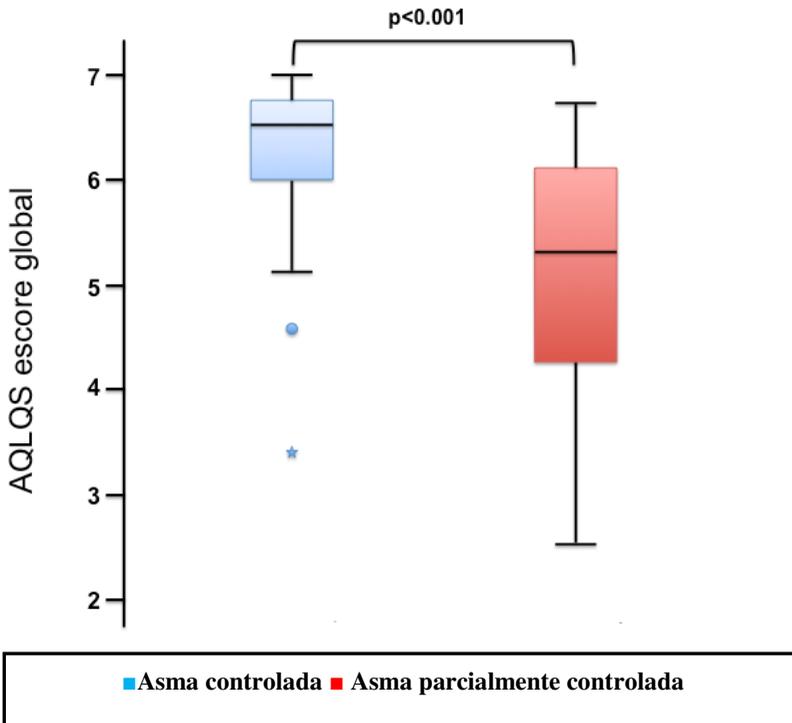


Gráfico 5. Escore global do AQLQ(S) em pacientes portadores de asma controlada e parcialmente controlada de acordo com a GINA 2010.

Quando os diferentes domínios que compõe o AQLQ(S) foram analisados separadamente, observou-se um prejuízo da qualidade de vida estatisticamente significativo e clinicamente importante em todos

eles, sendo particularmente importante nos relacionados a atividades e estímulos (Tabela 13, Gráfico 6).

Tabela 13. Diferença entre as medidas dos escores dos diferentes domínios do AQLQ(S) entre participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com a classificação GINA 2010* utilizando valores do VEF₁ pós-BD em uso de LABA.

	Média e 95% IC	DP	p
<u>Domínio Atividades</u>			
Asma controlada	6.3 (5.9;6.7)	0.9	
Asma parcialmente controlada	5.3 (4.9;5.7)	1.0	<0.001
Média das diferenças (95%IC)	1.0 (0.49;1.6)		
<u>Domínio Sintomas</u>			
Asma controlada	6.3 (6.0; 6.8)	0.8	
Asma parcialmente controlada	5.7 (5.4; 6.1)	0.9	
Média das diferenças (95%IC)	0.6 (0.13;1.1)		0.01
<u>Domínio Emoções</u>			
Asma controlada	6.1 (5.7; 5.6)	1.0	
Asma parcialmente controlada	5.1 (4.5; 5.6)	1.6	
Média das diferenças (95%IC)	1.0 (0.26; 1.8))		0.009
<u>Domínio Estímulos</u>			
Asma controlada	6.0 (5.9;6.6)	1.1	
Asma parcialmente controlada	4.5 (3.9;5.2)	1.7	
Média das diferenças (95%IC)	1.5 (0.74; 2.3)		< 0.001

IC = intervalo de confiança, DP = desvio padrão, * VEF₁ pós-BD em uso de LABA **teste t não pareado

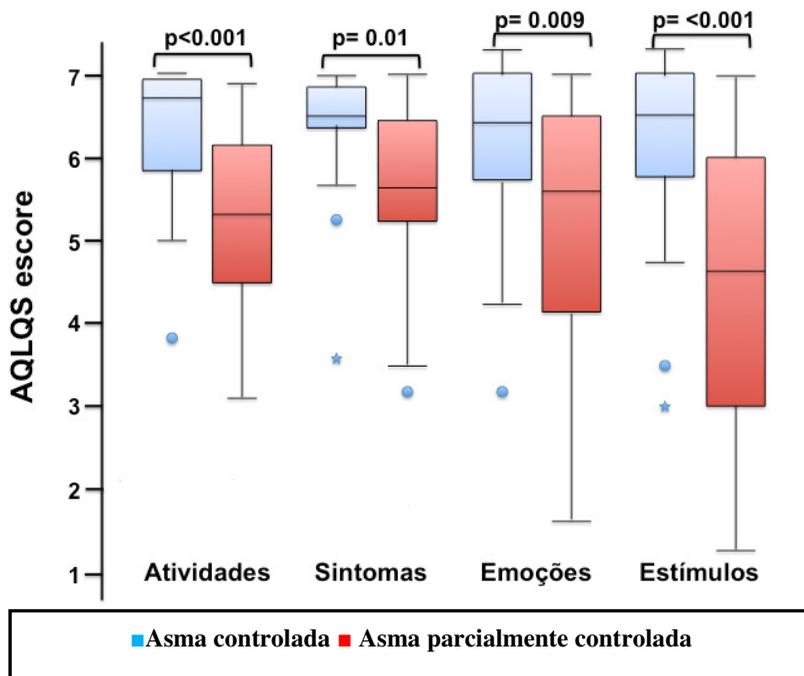


Gráfico 6. Escores dos domínios do AQLQ(S) em participantes portadores de asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com a GINA 2010.

6.4.2. Correlações entre asma controlada e parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010, com os escores do ACQ7, ACT e ACSS, e com o escore de qualidade de vida medida pelo AQLQ(S).

A Tabela 14 sumariza as correlações entre a classificação do controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010 com os escores do ACQ7, ACT e ACSS. O ACT e o ACQ7 foram os questionários que melhor se correlacionaram com a qualidade de vida e seus domínios. O ACSS foi o questionário com o menor grau de correlação. Os gráficos 7, 8 e 9 ilustram essas correlações.

Tabela 14. Matriz de correlação entre os diversos instrumentos para classificar o nível de controle da asma e o escore do AQLQ(S) global e de seus domínios

	AQLQ(S)	AQLQ(S) atividades	AQLQ(S) sintomas	AQLQ(S) emoções	AQLQ(S) estímulos
GINA	-0.461	-0.478	-0.461	-0.341	-0.472
*	p= 0.001	p<0.001	p= 0.001	ns	p < 0.001
ACQ7	-0.686	- 0.653	-0.784	-0.500	-0.606
**	p< 0.001	p<0.001	p< 0.001	p<0.001	p < 0.001
ACT	0.742	0.753	0.768	0.580	0.634
**	p< 0.001	p<0.001	p< 0.001	p<0.001	p < 0.001
ACSS	0.307	0.375	0.397	0.223	0.181
**	ns	p<0.007	p< 0.001	ns	ns

* *GINA 2010- classificação em asma controlada ou parcialmente controlada.*

** *expresso com escore do questionário*

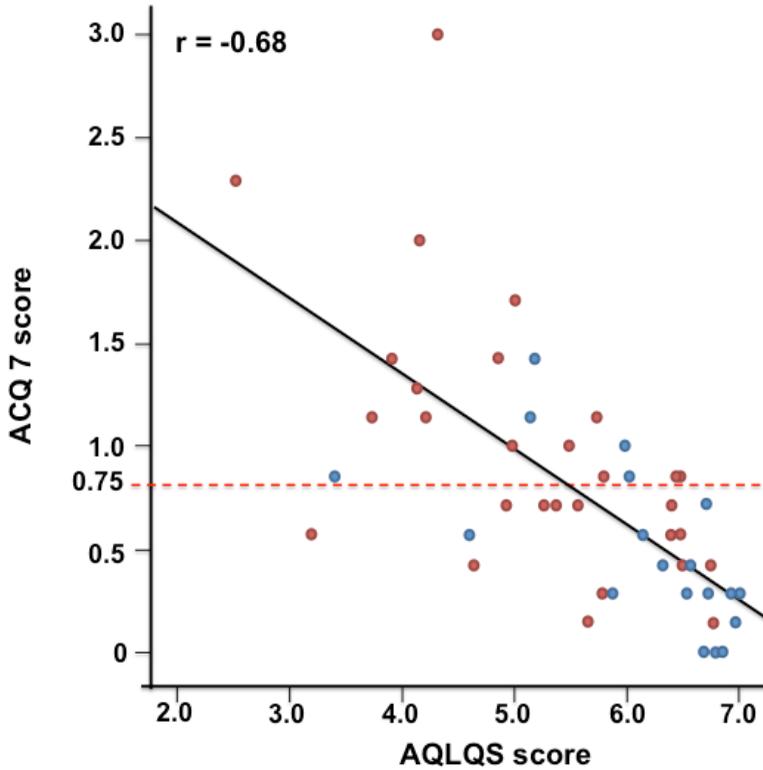


Gráfico 7. Correlação entre os escores do ACQ7 e os escores do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.

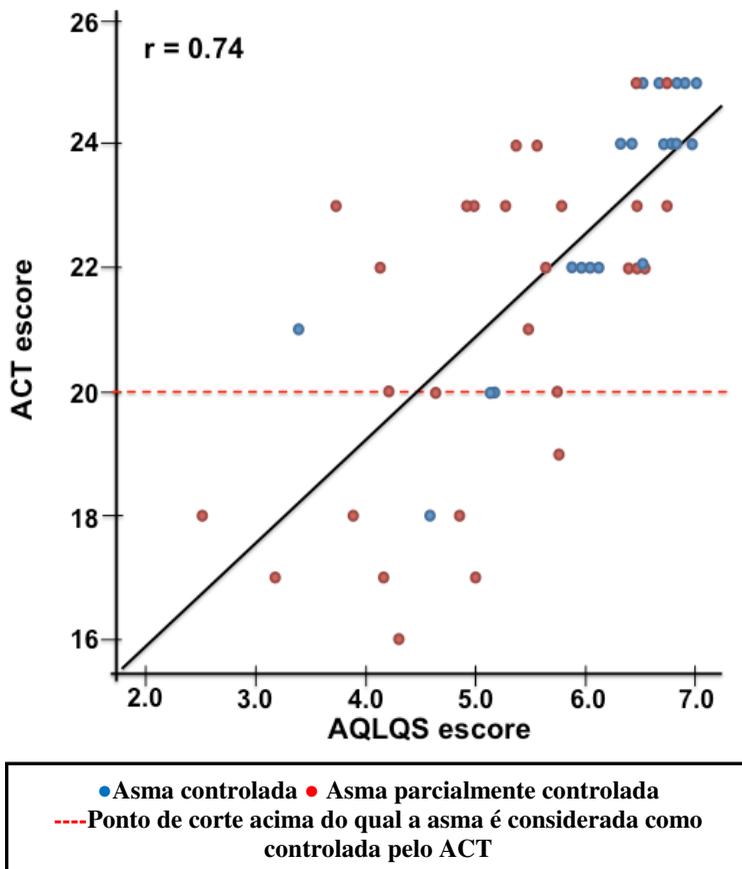
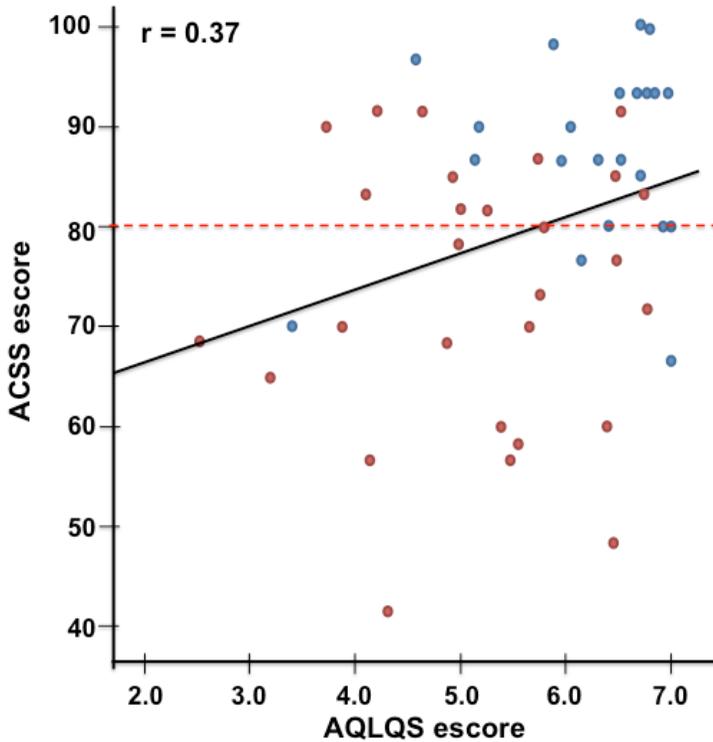


Gráfico 8. Correlação entre os escores do ACT e escores do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.



● Asma controlada ● Asma parcialmente controlada
--- Ponto de corte acima do qual a asma é considerada como controlada pelo ACSS

Gráfico 9. Correlação entre os escores do ACSS e os escores do AQLQ(S) em participantes com asma controlada e parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010.

7. DISCUSSÃO

Neste estudo, foram avaliados diversos aspectos funcionais e inflamatórios bem como qualidade de vida de 51 adultos asmáticos, em uso de uma associação de CI + LABA, cuja asma foi considerada controlada ou parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010⁽⁷⁾. Além disso, a classificação do nível de controle, obtida pela GINA, foi comparada simultaneamente com aquelas obtidas com o emprego de três diferentes escalas de controle da asma; quais sejam: o ACQ⁽⁴¹⁾, ACT⁽⁴²⁾ e ACSS⁽³⁸⁾.

A análise dos resultados demonstrou que, conforme as circunstâncias nas quais o VEF₁ é medido, com ou sem a influência do LABA, e de acordo com a referência que se utiliza (pré ou pós-BD), a interpretação do parâmetro funcional da escala de classificação da asma apresentada pela GINA 2010⁽⁷⁾ pode mudar em até um a cada cinco pacientes, e alterar o nível de controle em até um em dez pacientes. Apesar da ocorrência da alteração funcional (VEF₁ ≥ 80% do previsto passando para < 80%) a modificação do nível de controle da asma não necessariamente ocorre, porque a “asma parcialmente controlada” na classificação da GINA 2010⁽⁷⁾, admite até duas alterações nos cinco itens que a compõe.

A GINA 2010⁽⁷⁾ é uma escala nominal categórica, dicotômica para a interpretação de cada um de seus cinco itens (normal/alterado), e politômica para sua conclusão (asma controlada, parcialmente controlada, ou não controlada). Em relação à função pulmonar, só admite duas possibilidades: normal (VEF₁ ≥ 80% do previsto) ou alterada (VEF₁ < 80% do previsto). Já outros instrumentos que também utilizam a função pulmonar, como por exemplo, o ACQ⁽⁴¹⁾ e o ACSS⁽³⁸⁾, são escalas ordinais, e ponderam o valor do VEF₁ em diversas faixas. Desta forma, minimizam a importância de pequenas variações nos seus valores.

Esta característica do parâmetro funcional da GINA 2010 explica porque pequenas variações do VEF₁, de 81% para 79%, por exemplo, possam alterar sua interpretação, e, conseqüentemente, o nível de controle da mesma em alguns casos.

Este é o primeiro estudo, que investigou e mostrou, que o VEF₁, medido em diferentes circunstâncias, em pacientes em uso de CI+LABA como medicação controladora, pode alterar a classificação do nível de controle da asma apresentada pela escala GINA 2010⁽⁷⁾.

Talvez, a falta de evidência, seja responsável pela GINA 2010⁽⁷⁾ ser vaga no sentido da definição de qual medida do VEF₁ deva ser utilizada. Já o ACQ7⁽⁴¹⁾ e o ACSS⁽³⁸⁾ preconizam o uso do VEF₁ pré-BD, mas sem especificar se esse deva ser aferido em uso ou não da medicação controladora.

As evidências aqui levantadas sugerem que a medida da função pulmonar, quando utilizada para completar a escala GINA 2010, em pacientes em uso de CI+LABA, deve ser avaliada sob a influência da medicação controladora. Como nessas circunstâncias os valores do VEF₁, pré ou pós-BD, divergem minimamente, é indiferente utilizar um ou outro como parâmetro de referência.

A importância clínica desse achado decorre do fato de que eventuais erros na avaliação do nível de controle da asma, pode implicar no uso de maior ou menor quantidade de medicamentos.

Até o presente, poucos estudos comparam a medida do controle da asma pelos critérios da GINA com aquelas obtidas de outros instrumentos^(47-49, 61-63, 71-72). No entanto, em nenhum desses estudos foi comparado simultaneamente o controle da asma aferida pela GINA 2010⁽⁷⁾ com as do ACQ⁽⁴¹⁾, ACT⁽⁴²⁾ e ACSS⁽³⁸⁾. Essa comparação, realizada no presente estudo, demonstrou que embora exista uma boa correlação entre as medidas desses instrumentos, a concordância entre eles na definição de asma controlada e parcialmente controlada, conforme medida pelo coeficiente *Kappa* é somente aceitável (0.21 – 0.40)⁽⁷⁰⁾. Estes resultados diferem em parte daqueles apresentados nos estudos similares, anteriormente publicados^(47-49, 61-63, 71).

Em um desses estudos, buscou-se estabelecer os melhores pontos de corte do ACT para prever os níveis de controle da asma avaliado pela GINA⁽⁷⁾. Contudo, nesse estudo, a concordância entre esses instrumentos não foi estimada. Nesta perspectiva, buscando utilizar o ACT como uma alternativa à GINA para avaliar o nível de controle da asma, no Vietnã, Nguyen *et al*⁽⁶³⁾ realizaram estudo com 323 pacientes. Os resultados mostraram que, para detectar asma não controlada conforme definido pela GINA, o ACT tem uma sensibilidade de 70%, especificidade de 93%, e um valor preditivo positivo de 89%, com ponto de corte de 19.

Em outro estudo, Khalili e colaboradores⁽⁶²⁾, compararam os critérios de controle da asma de acordo com três diretrizes de manejo da asma (GINA, National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) e Joint Task Force Practice Parameter) com o ACQ7 e ACT em uma amostra de 100 asmáticos. A conclusão do estudo foi de que havia boa concordância entre os instrumentos das diferentes diretrizes,

moderada concordância entre o ACT e o ACQ7, mas somente pobre a aceitável concordância entre o ACT ou ACQ7 e os instrumentos das diferentes diretrizes. Os achados do presente estudo estão alinhados com os encontrados por esses autores.

Em estudo com um grande número de participantes, O'Byrne *et al*⁽⁴⁸⁾ analisaram, retrospectivamente, os dados combinados de 8.188 asmáticos, avaliados em três estudos com budesonida e formoterol em diferentes esquemas de manutenção e alívio, com o objetivo de comparar três diferentes sistemas de classificação do controle da asma: o ACQ5 (versão encurtada do ACQ que não considera o uso de medicação de resgate e a espirometria), a classificação da GINA e aquela utilizada no estudo GOAL⁽²⁴⁾ (escala que é muito semelhante à da GINA). Para a finalidade do estudo, os autores utilizaram os valores do PFE e os sintomas da asma anotados nos diários dos participantes para preencher as escalas do ACQ5, GOAL e GINA. A partir de um ponto de corte do escore do ACQ < 1.0 para classificar o controle da asma, a concordância entre a classificação da GINA para asma controlada e parcialmente controlada com a do ACQ5 foi substancial ($Kappa = 0.63$)⁽⁷⁰⁾. Contudo, se o ponto de corte para a asma controlada fosse aquele proposto originalmente por Juniper *et al*⁽⁵⁰⁾, ou seja 0.75, como o empregado no presente estudo essa concordância seria menor.

Este estudo difere daquele de O'Byrne *et al*⁽⁴⁸⁾ em diversos aspectos. Primeiro, o tamanho da amostra é consideravelmente menor, mas essa é uma causa improvável das discrepâncias entre eles uma vez que o tamanho da amostra do presente estudo foi calculada de forma a ter poder suficiente para avaliar os resultados observados. Segundo, diferentes instrumentos foram usados para a aferição do controle da asma nos dois estudos; no presente, por exemplo, foi empregado o ACQ7 ao invés do ACQ5, e para avaliar o parâmetro funcional da GINA, utilizou-se o VEF₁ em vez do PFE. Terceiro, o emprego dos diversos instrumentos para medir o controle da asma foi feito de forma prospectiva e simultânea. Dessa forma, é provável que diferenças metodológicas, e não amostrais, sejam a melhor explicação para as diferenças observadas entre eles.

Finalmente, um estudo com 145 crianças⁽⁴⁹⁾, comparando os critérios da GINA com o escore do ACT para crianças (C-ACT), concluiu que este instrumento se correlaciona bem com a GINA em prever asma não controlada. No entanto o ponto de corte utilizado nesse

estudo (≥ 20 e ≤ 19) poderia ter subestimado a proporção de crianças com asma não controlada como definido pela GINA.

Em suma, diferenças metodológicas e de pontos de corte podem explicar as divergências observadas entre os resultados de todas essas publicações com os encontrados no presente estudo.

Uma das vantagens do presente estudo foi a de empregar simultaneamente os instrumentos utilizados para aferir controle. Isso nos permitiu observar que entre esses instrumentos, o ACT foi o que classificou a maior proporção de asmáticos como tendo asma controlada (72.5%) o que contrasta com a GINA 2010, que foi a que incluiu o menor percentual de participantes (45.1%) como tendo asma controlada. Isso pode ser explicado pelo fato de que os critérios da GINA para considerar asma controlada são mais restritivos, especialmente no que concerne à ausência de limitação ao exercício e ausência de sintomas noturnos. A importância das diferenças da classificação de controle da asma por instrumentos diversos talvez implique em variações no manejo da doença, cujo impacto deve ser avaliado em estudos futuros.

Nesse sentido, Rodrigo *et al*⁽⁷¹⁾, ao testarem a versão do ACT para o idioma espanhol, observaram que o instrumento teve uma correlação fraca com o VEF₁ e que quase 40% dos pacientes com um VEF₁ menor que 60% do previsto haviam considerado sua doença como bem ou totalmente controlada. Esses autores ainda constataram que 70% dos pacientes com asma considerada bem ou totalmente controlada pelo ACT apresentavam um VEF₁ menor do que 80% do previsto, concluindo que o ACT não é instrumento adequado para orientar o manejo da asma, se usado sem a complementação da espirometria. No presente estudo, em 21.6% dos casos o controle da asma foi superestimado pelo ACT, o que é consideravelmente inferior aos resultados de Rodrigo *et al*⁽⁷¹⁾. O fato do ACT superestimar o controle da asma em pelo menos 1 de cada 4 pacientes, questiona a sua validade para orientar o manejo da asma. Nesta mesma perspectiva, mais recentemente, Dostaler *et al*⁽⁷²⁾, compararam o controle da asma usando o Canadian Thoracic Society (CTS) Asthma Management Consensus Summary com a GINA, com o uso ou não de espirometria, em 113 visitas, de 93 pacientes. A proporção de visitas nas quais os indivíduos com asma considerada completamente controlada foi 21% para CTS somente com sintomas e 9,7% para CTS com sintomas e espirometria ($p < 0.001$). Para a GINA a proporção foi de 17,7% versus 14,1% ($p = 0.125$). Concluíram que os critérios das duas escalas eram discordantes em mais da metade dos pacientes considerados “controlados” por pelo menos uma delas. Atribuíram tais achados ao uso ou não da

espirometria, e concluíram que sua não utilização consistentemente superestima o controle da asma e pode ser subestimar o risco futuro de exacerbações. Contudo, quando a espirometria não está disponível, o ACT pode ser uma ferramenta valiosa para detectar a asma não controlada⁽⁶³⁾.

Finalmente, Thomas *et al*⁽⁴⁷⁾, em um estudo multinacional (Estados Unidos da América, França, Alemanha, Itália, Espanha e Inglaterra), avaliaram 2.949 asmáticos, atendidos em serviços de atenção primária e por especialistas, com objetivo de testar o ACT como um instrumento para prever o nível de controle da asma, definido pela GINA. O estudo mostrou que um escore do ACT ≤ 19 corretamente prediz asma parcialmente controlada/não controlada pela GINA em 94% das vezes. Se o escore for ≥ 20 , a porcentagem de pacientes considerados controlados pela GINA é de 51%. Contudo a concordância entre os dois instrumentos, conforme demonstrada por um *Kappa* igual a 0.42 foi apenas moderada⁽⁶⁹⁾. Os autores atribuíram esse nível de concordância ao fato de que um número substancial de pacientes com escore do ACT ≥ 20 ter sido classificado como tendo asma parcialmente ou mesmo não controlada pela GINA. A conclusão desse estudo foi de que um escore do ACT ≤ 19 é útil para identificar paciente com asma parcialmente controlada ou não controlada pela GINA. Estes achados reforçam as considerações acima mencionadas sobre o ACT.

Como pode ser observado, os estudos anteriores demonstraram claramente um poder significativo de discriminação dos instrumentos para os grupos extremos (ex.: GINA – “asma controlada”/“asma não controlada”) de controle e, dentro dessa perspectiva, existe uma concordância moderada a substancial entre eles. Assim, as principais divergências entre os instrumentos ocorrem na classificação da asma parcialmente controlada.

Nesta perspectiva, no presente estudo, quando os escores dos diferentes instrumentos foram comparados, observou-se que os pacientes classificados pela GINA como tendo asma controlada tiveram os melhores escores e aqueles classificados como parcialmente controlados, tiveram escores piores de cada instrumento em particular. Contudo, o grau de concordância foi somente aceitável. Alguns aspectos da própria avaliação do controle da asma possivelmente influenciaram esses resultados. Primeiro, é bem reconhecido que os diferentes domínios da asma são independentes entre si, ou seja, sintomas, função pulmonar, inflamação e HRVA não necessariamente se correlacionam⁽³⁶⁾.

³⁹⁾. Além disso, tanto os pacientes quanto os médicos tendem a superestimar, em seus julgamentos subjetivos (sintomas), o controle da asma⁽⁷³⁻⁷⁴⁾. Dessa forma, o ideal seria um instrumento que medisse os 4 domínios (sintomas, função pulmonar, inflamação e HRVA). Nenhum instrumento de medida do controle da asma mede os quatro domínios e apenas o ACSS⁽³⁹⁾ se diferencia por medir o domínio inflamatório. Portanto, não se deve estranhar que instrumentos baseados apenas em avaliação subjetiva (exemplo o ACT) tenham pequena concordância com aqueles que usam medidas objetivas (ex.: o ACSS).

Por outro lado, poder-se-ia esperar uma melhor concordância entre os instrumentos que medem os mesmos domínios (clínico e funcional) como GINA 2010, ACQ7 e ACSS (sem levar em consideração o componente inflamatório medido pela eosinofilia no escarro induzido), como efetivamente ocorreu. Contudo, essa concordância não foi e não pode ser perfeita por causa dos itens selecionados e sua ponderação nos diferentes instrumentos. A escala GINA 2010, como já mencionado, é uma escala categórica na avaliação dos seus cinco itens, inclusive em relação ao componente funcional ($\geq 80\%$, normal ou $< 80\%$, alterado). Já o ACQ7 usa variáveis numéricas de 0 a 6 para ponderar cada um de seus sete itens; incluindo o VEF₁.

Portanto, os resultados dos diferentes estudos que comparam esses instrumentos devem ser interpretados com cautela, tendo em vista que além das diferenças entre os instrumentos existem aquelas impostas pelas populações estudadas, do ponto de corte para classificar o controle da asma e os métodos dos estudos.

Em relação à inflamação das vias aéreas, avaliada pela eosinofilia no escarro induzido ($\geq 3\%$), este estudo mostrou que a mesma foi quase três vezes mais frequente nos pacientes classificados como asma parcialmente controlada do que nos com asma controlada, pela GINA 2010⁽⁷⁾. Achado semelhante foi encontrado por Quaedvlieg *et al*⁽³⁶⁾, que estudaram a associação entre controle da asma medido pelo ACQ6, HRVA e inflamação brônquica, em 134 pacientes ambulatoriais, com características clínicas e funcionais heterogêneas. Esses autores mostraram que, na prática diária, os pacientes com asma não controlada apresentavam um aumento da HRVA à metacolina e um aumento da contagem de eosinófilos no escarro. Ainda naquele estudo, o ponto de corte no percentual de eosinófilos no escarro para a diferenciação entre asma não controlada e asma parcialmente controlada situou-se em 4%, com uma sensibilidade de 58% e especificidade de 79%. Por esses achados, recomendam a contagem de eosinófilos no escarro na avaliação do controle global da asma, conforme proposto pelo ACSS⁽³⁸⁾.

Além desta perspectiva, controle *versus* eosinofilia no escarro, este parâmetro tem sido usado também como referência para guiar a terapêutica em importantes ensaios clínicos. Em 2002, Green *et al*⁽³⁷⁾ recrutaram 74 pacientes que foram randomizados para duas estratégias de tratamento: (1) tratamento segundo as diretrizes da British Thoracic Society e, (2) tratamento guiado para promover a redução da percentagem de eosinófilos no escarro induzido. O estudo teve a duração de 12 meses, ao final dos quais a contagem de eosinófilos foi 63% menor no grupo tratado pela estratégia do escarro. Além disso, esse grupo também teve menos exacerbações graves e menor número de internações. Em 2006, Jayaram *et al*⁽³²⁾, em um estudo multicêntrico com 117 pacientes, estabeleceram uma estratégia semelhante, sendo um grupo tratado segundo as diretrizes do Canadian Consensus Guidelines e o outro orientado para a normalização da eosinofilia no escarro induzido. Os resultados mostraram que a estratégia de tratamento guiada pelo escarro foi mais benéfica para pacientes portadores de asma moderada a grave por reduzir o número de exacerbações eosinofílicas e por reduzir a gravidade das exacerbações eosinofílicas e não eosinofílicas, sem contudo aumentar a dose total de CI.

Partindo-se do pressuposto de que asma é uma doença multidimensional e portanto de difícil classificação, Haldar *et al*⁽³¹⁾ estudaram diferentes agrupamentos de asmáticos visando estabelecer fenótipos da doença, que exibissem relevância clínica e terapêutica. Realizando uma análise de “cluster”, mostraram que um subgrupo, apresentava poucos sintomas, porém com uma intensa inflamação eosinofílica (inflamação discordante), enquanto outro subgrupo, apresentava muitos sintomas, mas sem eosinofilia no escarro (sintoma discordante).

Estes achados mostram que não se pode estabelecer uma relação definida entre “sintoma” e “inflamação”, reforçando o conceito de independência dos domínios na asma.

Assim, embora na prática clínica o domínio inflamatório seja de difícil caracterização pelas dificuldades inerentes à indução e processamento do escarro, sua avaliação muitas vezes pode ser fundamental, como por exemplo, nos casos de asma grave^(32, 37) e na asma de difícil controle⁽⁷⁾.

Nestas circunstâncias, ganha relevância a utilização do ACSS como instrumento para avaliação do nível de controle da asma, por incluir também a avaliação do domínio inflamatório da doença.

Nesta perspectiva, não deixa de ser surpreendente que 17,4% e 39,2% dos participantes do presente estudo, com asma controlada ou parcialmente controlada, respectivamente, pela GINA 2010, em uso de CI, mantenham eosinofilia no escarro, apesar desse fenótipo ser um importante determinante da resposta aos corticosteróides na asma⁽³⁴⁾.

A marcada resposta individual dos asmáticos às medicações controladoras, incluindo os CIs, aos quais um em cada três paciente pode não ter uma resposta satisfatória⁽²²⁾, podem explicar, em parte, estes achados. Uma outra interpretação mais plausível, seria a de que os participantes, principalmente os classificados como tendo asma parcialmente controlada, ainda estavam usando uma dose insuficiente de CI.

Assim, considerando a relação do eosinófilo com o desenvolvimento de espessamento da membrana basal do epitélio brônquico⁽⁶⁴⁾, é possível que, esses pacientes com eosinofilia detectada no escarro induzido, estejam potencialmente sob um maior risco de desenvolverem remodelamento brônquico. Além do mais, podem também explicar uma maior propensão ao descontrole, ou mesmo, à exacerbação⁽³⁶⁾. Estudos adicionais são necessários para confirmar a hipótese do remodelamento brônquico.

Outro aspecto relevante abordado no presente estudo foi a relação entre o nível de controle da asma e sua repercussão na qualidade de vida dos pacientes. O impacto da asma tem sido tradicionalmente medido em termos de prevalência da doença, taxa de mortalidade, frequência de utilização dos serviços de saúde e admissões hospitalares. Contudo, mais recentemente se estendeu o impacto da doença além destes desfechos, para incluir também mudanças no estilo de vida, sensação de bem estar e percepção do status de saúde⁽⁷⁵⁾. No presente estudo, os participantes com asma controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010, tiveram um escore global de qualidade de vida medido pelo AQLQ(S) superior aos daqueles com asma parcialmente controlada. Esse prejuízo na qualidade de vida ocorreu em todos os domínios analisados, ou seja, atividades, sintomas, emoções e estímulos, tendo um maior impacto no primeiro e no último. Isso é importante porque demonstra que, para esses pacientes, permanecer com asma parcialmente controlada pode ser inaceitável. Nesse sentido, as estratégias terapêuticas da GINA 2010 orientam que se considere aumentar um nível de tratamento se a asma for classificada como parcialmente controlada. Os resultados do nosso estudo sugerem que o impacto da asma parcialmente controlada na qualidade de vida é

cl clinicamente importante a ponto de merecer uma revisão no tratamento, e que a melhor estratégia para isso deve ser estudada futuramente.

Em relação às correlações entre os instrumentos utilizados no presente estudo para classificar o nível de controle da asma e os escores do AQLQ(S), o ACT mostrou o melhor desempenho ($r = 0.742$; $p < 0,001$). Por outro lado, o ACSS apresentou o menor nível de correlação ($r = 0.307$; $p = ns$).

Atualmente se entende qualidade de vida relacionada à saúde como “*uma extensão na qual uma sensação de bem estar, usual ou esperada, física, emocional ou social, são afetadas por uma doença ou seu tratamento*”⁽⁷⁶⁾. Esta definição incorpora os dois aspectos mais largamente aceitos na qualidade de vida: subjetividade e multidimensionalidade⁽⁷⁷⁾. Na perspectiva destes conceitos Juniper *et al*⁽⁶⁵⁾ realizaram um grande estudo analisando controle da asma e qualidade de vida. Esse estudo incluiu participantes de três pesquisas clínicas, num total de 763, tendo concluído que aqueles com pior nível de controle tinham, efetivamente, pior nível de qualidade de vida. Observaram também que os fatores envolvidos nesta análise, tinham diferentes dimensões como qualidade de vida especificamente relacionadas à asma, calibre das vias aéreas, sintomas diurnos e noturnos, além da frequência do uso de SABA durante o dia e à noite. Em um outro estudo que analisou este tema, Price *et al*⁽⁷⁸⁾, com 688 participantes, de 91 centros, em 15 países, mostraram que a utilização de doses estáveis de salmeterol/fluticasona, quando comparados com doses variáveis de formoterol/budesonida, em pacientes com asma persistente, aumentou o número de dias livres de sintomas, reduziu a taxa de exacerbação, além de melhorar os escores do AQLQ.

Sabe-se, nesta perspectiva, que a percepção do impacto da doença avaliado pelo médico pode ser completamente diferente em relação à percepção do paciente, e que no que se refere a este, as dimensões podem variar em função das suas circunstâncias e expectativas em relação à vida^(23, 74). Assim, não se pode estranhar que a correlação entre sintomas de asma e qualidade de vida raramente exceda um coeficiente de correlação de Pearson de 0.6 e que as correlações entre qualidade de vida e medida do calibre das vias aéreas usualmente sejam menores que 0.2 e raramente atinjam significação estatística⁽⁶⁵⁾.

Achados semelhantes foram descritos por Carranza Rosenzweig *et al*⁽⁷⁹⁾, que em um estudo retrospectivo com 8.994 pacientes com asma persistente encontraram as seguintes correlações: (1) Sintoma versus

função pulmonar: $r = 0.10$; (2) Sintomas versus qualidade de vida: $r = 0.38$; (3) Função pulmonar versus qualidade de vida: $r = 0.31$.

Em relação à análise dos dados do presente estudo que mostraram uma correlação mais expressiva do ACT com o AQLQ(S) a explicação lógica é a de que ambos os instrumentos não utilizam parâmetros objetivos, pois são preenchidos e dimensionados na perspectiva do paciente.

Como demonstraram Michel Schatz e colaboradores⁽⁸⁰⁾, a frequência dos sintomas é o fator que mais influencia a percepção do impacto da asma na qualidade de vida.

Assim, se o paciente considera que sua asma está muito bem controlada, tende naturalmente a responder as questões do AQLQ(S) de forma igualmente otimista.

Em estudo realizado na Coreia⁽⁸¹⁾, a correlação ACT/AQLQ escore global apresentou um $r = 0.69$. Mais recentemente, no Brasil, Pereira *et al*⁽⁸²⁾, mostraram que a correlação entre o ACT e o Saint George's Respiratory Questionnaire, um instrumento utilizado para avaliar a qualidade de vida em portadores de doenças respiratórias crônicas, foi de $r = - 0.72$.

Exatamente no sentido oposto, como o ACSS mede, além dos sintomas, também os parâmetros objetivos relacionados aos domínios funcional e inflamatório da asma, não é surpreendente o maior grau de divergência entre eles. Em nível intermediário, ficaram o ACQ7 e GINA 2010, que avaliam sintomas e calibre de vias aéreas.

O presente estudo apresenta como principal limitação o número relativamente pequeno de participantes. Em sentido inverso, observou-se uma consistência estatística significativa na análise dos dados, além dos mesmos poderem ser interpretados racionalmente à luz dos conhecimentos atuais, com significativo grau de plausibilidade. Sugere-se que futuros estudos abordando perspectivas semelhantes aumentem o número da amostra, incluam todos os níveis de controle da asma e meçam a HRVA, com o objetivo de futuramente incluir também este domínio na construção de um instrumento ainda mais abrangente do que aqueles atualmente disponíveis para avaliar com um alto grau de segurança o nível de controle da asma.

Em suma, o presente estudo se diferencia dos demais por enfatizar a necessidade do médico estabelecer uma caracterização precisa e abrangente do nível de controle da asma, para utilizá-lo como parâmetro seguro na orientação terapêutica no dia a dia. Adicionalmente ressalta a noção de que o controle da asma, além de ter como alvos as manifestações clínicas atuais e os riscos futuros, deve também levar em

consideração os agravos que a doença promove na qualidade de vida dos pacientes.

8. CONCLUSÕES

A análise dos dados do presente estudo permitem concluir:

1º.: Em asmáticos, em uso de CI+LABA como medicação controladora, a interpretação do parâmetro funcional da escala GINA 2010 foi modificada em até 20%, de acordo com as condições nos quais o VEF₁ foi aferido (pré ou pós-BD, com ou sem a influência do LABA).

2º.: Em asmáticos, em uso de CI + LABA como medicação controladora, a classificação do nível de controle da asma, avaliado de acordo com os critérios da escala GINA 2010, sofreu alteração em até 10% dos casos, dependendo das condições nos quais o VEF₁ foi aferido (pré ou pós-BD, com ou sem a influência do LABA).

3º.: A concordância da classificação do nível de controle da asma, conforme os critérios da GINA 2010, com aqueles do ACQ7, ACT e o ACSS, foi apenas aceitável, indicando que esses instrumentos não são intercambiáveis. No que se refere à correlação entre eles, o menor grau de associação deu-se entre o ACT e o ACSS, e o maior, entre o ACQ7 e o ACT.

4º.: O percentual de eosinófilos, bem como a proporção de casos com eosinofilia, no escarro induzido, foram menores nos participantes com asma classificada como controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010, do que naqueles com asma parcialmente controlada.

5º.: Os participantes com asma classificada como controlada, conforme os critérios da GINA 2010, tiveram escores de qualidade de vida, avaliados pelo AQLQ(S), melhores do que aqueles com asma parcialmente controlada. A magnitude das diferenças, entre os dois níveis de controle, foi estatisticamente significativa e clinicamente importante.

6º.: O instrumento com maior grau de correlação com o AQLQ(S) foi o ACT, seguido do ACQ7, GINA 2010 e ACSS.

9. APLICABILIDADES E PERSPECTIVAS

A partir dos dados levantados no presente estudo sugere-se as seguintes aplicabilidades dos resultados e perspectivas de novas pesquisas:

1^a.: A espirometria, quando utilizada para estabelecer a classificação do nível de controle da asma, deve ser realizada sob a influência da medicação controladora, e com o VEF₁ pré-BD como referência.

2^a.: O ACT, por sua simplicidade, pode ser um bom instrumento para classificar o nível de controle da asma, em serviços de atenção primária. Contudo, deve ser lembrado que o ACT pode superestimar o controle da asma.

3^a.: Instrumentos como a GINA 2010 e o ACQ7, por incluírem avaliação de função pulmonar, são indispensáveis para o controle da asma em serviços de atenção secundária.

4^a.: Em casos de asma grave ou de difícil controle, o ACSS é um instrumento valioso para o pneumologista, por incorporar a avaliação da inflamação eosinofílica no escarro induzido. Nesta circunstância, além do nível de controle, o especialista passa a dispor de uma relevante informação em relação à possível resposta terapêutica aos CIs.

5^a.: Parece ser conveniente a construção de um novo instrumento, para ser utilizado em casos clínicos especiais e em pesquisas, que inclua sintomas, função pulmonar, inflamação brônquica e HRVA. A incorporação deste novo parâmetro deve-se a sua importância central na fisiopatologia da asma, e por se constituir em um possível alvo terapêutico futuro da doença.

6^a.: O prejuízo na qualidade de vida detectado nos pacientes com asma classificada como parcialmente controlada, de acordo com os critérios da GINA 2010, constitui evidência que suporta a indicação na progressão do tratamento para um nível maior de controle. Estudos que monitorem a evolução dos pacientes tratados nesta perspectiva são necessários para consolidar este possível novo parâmetro terapêutico.

.REFERÊNCIAS

1. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998 Aug;12(2):315-35.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.
3. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001--2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 May 6;60(17):547-52.
4. Sole D, Yamada E, Vana AT, Costa-Carvalho BT, Naspitck CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in Sao Paulo, Brazil--International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). *J Asthma*. 1999;36(2):205-12.
5. Lazarus SC. Clinical practice. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):755-64.
6. Brasil. Datasus: informações de saúde. 2010 [cited 5 jan 2010]; Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.
7. GINA. Pocket guide for asthma management and prevention: for adults and children older than 5 years 2010: Available from: <http://www.ginasthma.org>.
8. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):4S-10S.
9. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
10. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1720-45.
11. Leavell H, Clark E, editors. *Medicina Preventiva*: McGraw-Hill do Brasil Ltda; 1976.
12. Cukier A. Perception of asthma symptoms. *J Bras Pneumol*. 2010 Oct;36(5):523-4.
13. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *BMJ*. 1993 Aug 14;307(6901):422-4.
14. Hargreave FE, Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur Respir J*. 2006 Aug;28(2):264-7.
15. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl*. 2002 Sep;37:1s-2s.

16. Aldridge RE, Hancox RJ, Cowant JO, Frampton CM, Town GI, Taylor DR. Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum and blood: effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Nov;89(5):492-7.
17. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med.* 1991 Aug 8;325(6):388-92.
18. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Poccock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Sep;146(3):547-54.
19. Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1987 Apr;79(4):653-9.
20. Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy. *Allergy.* 2007 Jun;62(6):611-9.
21. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):2006-15.
22. Drazen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med.* 2011 Sep 29;365(13):1245-6.
23. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul 1;180(1):59-99.
24. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 15;170(8):836-44.
25. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008 Sep;32(3):545-54.
26. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Gul N, Gibbs M, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study. *Allergy.* 2008 Jul;63(7):932-8.

27. [IV Brazilian Guidelines for the management of asthma]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 7:S447-74.
28. Becker A, Lemiere C, Berube D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. *CMAJ.* 2005 Sep 13;173(6 Suppl):S3-11.
29. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Aug;154(2 Pt 1):308-17.
30. Efthimiadis A, Pizzichini MM, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE. Induced sputum cell and fluid-phase indices of inflammation: comparison of treatment with dithiothreitol vs phosphate-buffered saline. *Eur Respir J.* 1997 Jun;10(6):1336-40.
31. 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.* 2008 Aug 1;178(3):218-24.
32. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006 Mar;27(3):483-94.
33. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax.* 2007 Dec;62(12):1043-9.
34. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet.* 1999 Jun 26;353(9171):2213-4.
35. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):64-72.
36. Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy.* 2009 Dec;39(12):1822-9.
37. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 30;360(9347):1715-21.
38. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest.* 2002 Dec;122(6):2217-23.
39. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Feb;103(2 Pt 1):232-7.

40. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2003 Mar;123(3 Suppl):411S-6S.
41. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):902-7.
42. 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*. 2004 Jan;113(1):59-65.
43. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Junior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):756-63.
44. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Junior A, Cruz AA. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *J Bras Pneumol*. 2010 Mar-Apr;36(2):159-66.
45. Tavares MG, Pizzichini MM, Steidle LJ, Nazario NO, Rocha CC, Perraro MC, et al. The Asthma Control Scoring System: translation and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010 Nov-Dec;36(6):683-92.
46. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1360-7.
47. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009 Mar;18(1):41-9.
48. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*. 2010 Aug;36(2):269-76.
49. Koolen BB, Pijnenburg MW, Brackel HJ, Landstra AM, van den Berg NJ, Merkus PJ, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):561-6.
50. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):616-21.
51. Svensson K, Mörk A-C, Juniper E. ACQ - is five out of seven items acceptable in large clinical studies? *Qual Life Res*. 2003;12:771.
52. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005 May;99(5):553-8.

53. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Mar;117(3):549-56.
54. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy.* 2007 Feb;62(2):120-5.
55. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.* 1992 Feb;47(2):76-83.
56. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Apr;147(4):832-8.
57. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999 May;115(5):1265-70.
58. Juniper EF, Jenkins C, Price MJ, James MH. Impact of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health-related quality of life of patients with asthma. *Am J Respir Med.* 2002;1(6):435-40.
59. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence of asthma education on asthma severity, quality of life and environmental control. *Can Respir J.* 2000 Sep-Oct;7(5):395-400.
60. Juniper E. Questionário sobre qualidade de vida em asma com atividades padronizadas (AQLQ(S)) - a ser preenchido pelo paciente (self-administered) portuguese version for Brazil. 2000. p. 7.
61. Alvarez-Gutierrez FJ, Medina-Gallardo JF, Perez-Navarro P, Martin-Villasclaras JJ, Martin Etchegoren B, Romero-Romero B, et al. [Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA)]. *Arch Bronconeumol.* 2010 Jul;46(7):370-7.
62. Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Aug;101(2):124-9.
63. Nguyen VN, Chavannes N, Le LT, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Prim Care Respir J.* 2011 Oct 26.
64. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med.* 2002 May 30;346(22):1699-705.

65. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004 Feb;23(2):287-91.
66. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Sep;152(3):1107-36.
67. Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ. Clinical aspects of immunology. 3d ed. Oxford Philadelphia: Blackwell Scientific Publications ; distributed by J. B. Lippincott; 1975.
68. Spavevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1172-4.
69. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
70. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Jun;123(6):659-64.
71. Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Neffen H, Broin MG, Contrera M, et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the asthma control test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1):17-22.
72. Dostaler SM, Olajos-Clow JG, Sands TW, Lieskai CJ, Minard JP, Loughheed MD. Comparison of asthma control criteria: importance of spirometry. *J Asthma*. 2011 Dec;48(10):1069-75.
73. Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. *Can Respir J*. 2002 Nov-Dec;9(6):417-23.
74. Juniper EF, Chauhan A, Neville E, Chatterjee A, Svensson K, Mork AC, et al. Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Prim Care Respir J*. 2004 Dec;13(4):181-4.
75. Ampon RD, Williamson M, Correll PK, Marks GB. Impact of asthma on self-reported health status and quality of life: a population based study of Australians aged 18-64. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):735-9.
76. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. 1995 Apr;22(2 Suppl 3):73-81.
77. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology (Williston Park)*. 1988 May;2(5):69-76, 64.
78. Price DB, Williams AE, Yoxall S. Salmeterol/fluticasone stable-dose treatment compared with formoterol/budesonide adjustable

maintenance dosing: impact on health-related quality of life. *Respir Res.* 2007;8:46.

79. Carranza Rosenzweig JR, Edwards L, Lincourt W, Dorinsky P, ZuWallack RL. The relationship between health-related quality of life, lung function and daily symptoms in patients with persistent asthma. *Respir Med.* 2004 Dec;98(12):1157-65.

80. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, Zeiger RS, Vollmer WM, Stibolt TB, et al. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):1049-55.

81. Kwon HS, Lee SH, Yang MS, Lee SM, Kim SH, Kim DI, et al. Correlation between the Korean version of Asthma Control Test and health-related quality of life in adult asthmatics. *J Korean Med Sci.* 2008 Aug;23(4):621-7.

82. Pereira E, Cavalcante A, Pereira E, Lucas P, Holanda M. Controle da asma e qualidade de vida em pacientes com asma moderada ou grave. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):705-11.

APÊNDICES

APÊNDICE	A	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
APÊNDICE	B	Questionário estruturado
APÊNDICE	C	Critérios de elegibilidade GINA 2010
APÊNDICE	D	Instrumento ACQ7
APÊNDICE	E	Instrumento ACT
APÊNDICE	F	Instrumento ACSS
APÊNDICE	G	Instrumento AQLQ(S)
APÊNDICE	H	Artigo publicado como pré-requisito para qualificação

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____ / ____ / ____



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

CONSENTIMENTO INFORMADO

EU, _____, confirmo que o(a) Dr.(a) _____ discutiu este estudo comigo.

Eu entendi que:

1. Tenho asma, e por isso meus brônquios, tubos que levam o ar para meus pulmões, estão inflamados, pois esta é a característica principal desta doença;
2. Para combater esta inflamação estou usando remédio antiinflamatório através de “bombinha”;
3. O mais importante no tratamento da minha asma é mantê-la sempre sob controle;
4. Este estudo quer avaliar o grau de controle da minha doença, e se ele não estiver bom indicar o aumento (duplicação) do remédio que estou usando para inflamação durante 4 semanas;
5. Para estudar este grau de controle, eu vou responder diversas perguntas sobre a minha asma e sobre a influência que ela tem na minha qualidade de vida;
6. Também vou fazer, no início e no fim do estudo, exame de sopro (espirometria)exame de nebulização “salgada” para colher escarro e coleta simples de sangue;
7. No máximo duas vezes, no início e no fim do estudo, poderei ser orientado a parar, por 12 a 24 horas, algum medicamento que interfira na interpretação dos exames;
8. Minha doença pode ter relação com alergia e por isso vou fazer exame na pele para alergia as substâncias que mais comumente se relacionam com a asma;
9. Os exames que vou fazer são seguros e não oferecem risco;
10. Receberei um aparelho para medir o funcionamento dos meus pulmões chamado medidor de fluxo. Serei instruído da forma como vou utilizá-lo. Receberei também folha para preencher respostas diárias a respeito da evolução da minha doença e dos valores verificados no aparelho. No final do estudo devolverei a folha preenchida e o aparelho;

Participante nº: _____ Iniciais: _____

Data: ____ / ____ / ____

11. Se eu solicitar, minhas despesas com transporte coletivo serão pagas pelo estudo;
12. A minha participação neste estudo poderá colaborar com a boa evolução da minha doença e também ajudar no tratamento e na melhora da qualidade de vida de outros asmáticos;
13. Que estou livre para me retirar do estudo a qualquer momento sem prejuízo para meu tratamento médico futuro;
14. Toda informação obtida neste estudo será confidencial e eu não serei identificado por meu nome em qualquer publicação científica;
15. Se eu tiver dúvida ou preocupações eu posso telefonar para NUPAIVA – 3234-XXXX, ou para Dr. Marcelino – 99XX-XXXX.

Depois de todos estes esclarecimentos, **EU CONCORDO EM PARTICIPAR DESTA ESTUDO.**

Florianópolis, ____ / ____ / ____

Participante: _____

Testemunha: _____

Investigador: _____

APÊNDICE B – Questionário estruturado



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS
ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

Participante nº: _____ Iniciais: _____ DI: _____
 Data: ____/____/____ Hora: _____

INFORMAÇÕES SOBRE O PACIENTE / DADOS CLÍNICOS

Nome completo: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos Sexo: masculino feminino

Endereço completo: _____

Telefones: residencial (____) _____ profissional: (____) _____ celular: (____) _____

Altura: ____ em Peso: ____ Kg Raça: branca preta parda amarela indígena

História de tabagismo: nunca atual ex-fumante

Diagnóstico de asma há: ____ Em tratamento há: ____

Medicações em uso para asma:

1. _____ 3. _____
 2. _____ 4. _____

Outros diagnósticos:

1. _____ 3. _____
 2. _____ 4. _____

Uso de outras medicações capazes de influir no estudo? não sim

Quais? _____

História Clínica: _____

Exame Físico: PA: _____ x _____ FC: _____ FR: _____ TAx: _____

Assinou o consentimento: sim não

Recebeu cópia do consentimento: sim não

Observações: _____

Preenchido por: _____

APÊNDICE C – Critérios de elegibilidade – GINA 2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

Participante nº: _____ Iniciais: _____

Data: ____/____/____ Hora: _____

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

	SIM	NÃO
1. Diagnóstico de asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Idade entre 18 e 70 anos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mulher não grávida ou não amamentando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Em uso de qualquer dose de corticosteróide inalado (CI)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Em uso de β-adrenérgico de longa ação (LABA) associado ao CI?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sem infecção respiratória nas últimas 4 semanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sem exacerbação da asma nos últimos 3 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sem outra doença pulmonar concomitante (bronquite crônica, enfisema, bronquiectasias, fibrose cística)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sem doenças graves em outros aparelhos ou sistemas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Não fumante ou ex-fumante por no mínimo um ano com carga tabágica menor que 10 maços/ano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Capaz de entender e fornecer consentimento informado antes do estudo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Nível de controle da asma (critérios GINA 2010) – última semana		
- sintomas diários de asma ausentes ou até 2 vezes na semana;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ausência de sintomas da asma à noite ou despertar noturno por causa da asma;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ausência de uso de medicação de alívio ou de resgate ou até 2 vezes na semana;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- ausência de limitações de atividade por causa da asma
- VEF₁ pós-BD \geq 80%

13. Nível de controle da asma

- **Controlada:** (todas as respostas sim no item 12)

OU

- **Parcialmente controlada:** (no máximo 2 respostas não no item 12)

CONCLUSÃO:

- Elegível

Preenchido por: _____

Anotação da Função Pulmonar:

Função pulmonar	Prev	Pré BD	% Prev	Post BD	% prev	% mudança
VEF ₁						
CVF						
VEF ₁ /CFV						
PEF						

APÊNDICE D – Instrumento ACQ7

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____ / ____ / ____ Hora: _____ ACQ



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA® (PORTUGUESE FOR BRAZIL)

Por favor responda as questões de 1 a 6. Circule o número da resposta que melhor descreve como você tem estado durante os últimos sete dias.

- | | |
|---|---|
| 1. Em média durante os últimos sete dias o quanto frequente 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 quanto ruins foram seus sintomas da asma quando você se 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 quanto 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 |

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____/____/____ Hora: _____ ACQ

4. De um modo geral, nos 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, nos últimos sete dias, quanto tempo você teve **chiado**?
0. Nunca
 1. Quase nunca
 2. Pouco tempo
 3. Algum tempo
 4. Bastante tempo
 5. Quase sempre
 6. Sempre
6. Em média durante os últimos sete dias quantos **jatos/inalações de sua bombinha de broncodilatador de curta duração** (ex.: aerolyn/brycanil) você usou por dia?
0. Nenhum (a)
 1. 1-2 bombadas/inalações na maioria dos dias
 2. 3-4 bombadas/inalações na maioria dos dias
 3. 5-8 bombadas/inalações na maioria dos dias
 4. 9-12 bombadas/inalações na maioria dos dias
 5. 13-16 bombadas/inalações na maioria dos dias
 6. Mais que 16 bombadas/inalações na maioria dos dias
- (*Se você não tiver certeza em como responder esta questão, por favor, solicite auxílio)

PARA SER COMPLETADO POR UM MEMBRO DA EQUIPE CLÍNICA

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

Preenchido por: _____

Questionário sobre Controle da Asma (ACQ) – Portuguese Version for Brazil
 Para maiores informações: Elizabeth Juniper, MScNP, MSc Professor – Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Mc Master University Medical Centre, Room 2C10 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario, Canada L8N 3Z5 – Telephone: (905) 525-9140 x22153 Fax: (905) 577-0017 E-mail: juniper@lhs.ssu.mcmaster.ca WWW: <http://www.lhs.mcmaster.ca/hr/cql/qolintro.htm>.

This translation has been made possible through a grant from PFIZER.

Translated by MAPA RESEARCH INSTITUTE

Senior translators: Marcos Bozi Ferraz, Marcia and Emilio Prizzichini.

O questionário sobre controle da asma tem direito autorral. Ele não pode ser alterado, vendido (papel ou eletrônico), traduzido ou adaptado para outro meio sem permissão de Elizabeth Juniper.
 December 2000.

APÊNDICE E – Instrumento ACT

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____ / ____ / ____ Hora: _____ ACT



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA© (Asthma Control Test - ACT™)

Nas últimas quatro semanas (Assinale uma alternativa):					TOTAL
1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?					
Nenhuma vez ()	Poucas vezes ()	Algumas vezes ()	Maioria das vezes ()	Todo o tempo ()	
2. Como está o controle da sua asma?					
Totalmente descontrolada ()	Pobremente controlada ()	Um pouco controlada ()	Bem controlada ()	Completamente controlada ()	
3. Quantas vezes você teve falta de ar?					
De jeito nenhum ()	Uma ou duas vezes por semana ()	Três a seis vezes por semana ()	Uma vez ao dia ()	Mais que uma vez ao dia ()	
4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?					
De jeito nenhum ()	Uma ou duas vezes ()	Uma vez por semana ()	Duas ou três noites por semana ()	Quatro ou mais noites por semana ()	
5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?					
De jeito nenhum ()	Uma vez por semana ou menos ()	Poucas vezes por semana ()	Uma ou duas vezes por dia ()	Três ou mais vezes por dia ()	
TOTAL					
<small>Rouxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB et al. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2010; 36(2): 159-66.</small>					

APÊNDICE F – Instrumento ACSS

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____/____/____ Hora: _____ ACSS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

**INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DO SISTEMA DE ESCORE PARA CONTROLE
 ABRANGENTE DA ASMA (ACSS – ASTHMA CONTROL SCORING SYSTEM)**

O ACSS (Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma) é formado por **três tabelas distintas** e deve ser preenchida por **um (a) entrevistador (a)** que deverá:

- **Ler** as tabelas da esquerda para a direita, para cada linha.
- **Circular** o valor no quadrado que melhor corresponda à resposta do (a) entrevistado (a) para cada item incluso na tabela.
- **Copiar** o percentual correspondente no espaço em branco na **última coluna**.

1 - PARA A PRIMEIRA TABELA (COMPONENTE CLÍNICO):

Esta tabela possui quatro itens e deverá ser preenchida baseada na última semana (últimos 7 dias):

1. Para cada linha, circular o valor que melhor corresponda à resposta do (a) entrevistado (a);
2. Copiar o percentual (%) correspondente na coluna «Escore» na mesma linha;
3. Somar todos os escores (%) desta coluna e registrar o total no espaço identificado como Escore Clínico (A).

» **Sintomas diurnos:** O (a) entrevistado (a) deverá informar o número de dias durante os quais ele/ela teve sintomas ou manifestações de asma, na última semana.

Obs: Considere a opção "grave" para qualquer manifestação de asma considerada muito importante pelo entrevistado, independentemente da sua frequência.

» **Sintomas noturnos:** O (a) entrevistado (a) deverá informar o número de noites durante as quais ele/ela teve sintomas ou manifestações de asma, na última semana.

Obs: Considere a opção "raros" se ele/ela mencionar os sintomas da asma noturna por um período que anteceda a última semana. Escolha a resposta "grave" para qualquer manifestação de asma considerada muito importante pelo entrevistado, independentemente da sua frequência.

» **Utilização de Beta-2-agonistas:** O (a) entrevistado (a) deverá informar quantas doses de broncodilatador de ação rápida ele/ela utilizou durante a última semana, excluindo a dose diária permitida antes de fazer exercício.

Obs: Considere que os três primeiros quadrados representam o número de doses por semana, enquanto os dois últimos representam doses por dia.

» **Atividades da vida diária:** O (a) entrevistado (a) deverá informar o quão limitado ele/ela se sente durante suas atividades regulares por causa da asma, na última semana.

O **Escore Clínico (%)** A será obtido a partir da **SOMA** de todos os resultados dos espaços em branco da última coluna.

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____ / ____ / ____ Hora: _____ ACSS

2 - PARA A SEGUNDA TABELA (COMPONENTE FISIOLÓGICO):

Deverão ser registrados somente os valores que estiverem disponíveis no momento da avaliação (VEF₁ e/ou PFE e/ou Δ PFE). Não necessariamente é obrigatório o registro das três medidas (PFE, VEF₁ e Δ PFE).

1. Para cada linha utilizada, circular o valor que melhor corresponda à resposta do (a) entrevistado (a);
2. Copiar o percentual (%) correspondente na coluna «Escore» na mesma linha;
3. Somar todos os escores (%) desta coluna e dividir pelo número de linhas (medidas: VEF₁, PFE e Δ PFE) utilizadas e registrar este valor no espaço identificado como **Escore Fisiológico (B)**.

» **PFE**: primeiramente assinale a opção para calcular o escore (%) correspondente (valor previsto ou melhor valor prévio registrado - MVP). E, após circule o valor que corresponda o PFE e copie o percentual correspondente no espaço em branco na última coluna.

» **VEF₁**: primeiramente assinale a opção para calcular o escore (%) correspondente (valor previsto ou melhor valor prévio registrado - MVP). E, após circule o valor que corresponda o VEF₁ e copie o percentual correspondente no espaço em branco na última coluna.

» **Δ PFE**: circule a diferença (Δ) da variabilidade diária do PFE em variação percentual e copie o percentual correspondente no espaço em branco na última coluna.

O **Escore Fisiológico (%) B** será obtido a partir da média das medidas disponíveis (VEF₁ e/ou PFE e/ou Δ PFE). Após, registrar este valor no espaço identificado como **Escore Fisiológico (B)**.

3 - PARA A TERCEIRA TABELA (COMPONENTE INFLAMATÓRIO):

1. Circular o valor que melhor corresponda ao resultado do escarro induzido
2. Copiar o percentual (%) correspondente na coluna «Escore» na mesma linha e registrar no espaço identificado como **Escore Inflamatório (C)**.

Quando a percentagem (%) de eosinófilos na contagem diferencial de células do escarro espontâneo ou induzido estiver disponível, você poderá circular o valor apropriado. O percentual (%) registrado no espaço disponível na última coluna lhe dará o **Escore Inflamatório (%) C**. Não necessariamente é obrigatório o registro desta medida.

ESCORE GLOBAL

Você tem agora um resultado distinto para cada parâmetro (clínico, fisiológico e inflamatório) ou um resultado global de controle da asma, pelo cálculo da média dos escores disponíveis (A, B e C).

Sendo o resultado do **Escore Global**:

- 100% = controle total da asma
- 80 a 99% = controle adequado da asma
- 60 a 79% = pobre controle
- 40 a 59% = controle muito pobre da asma
- Menor que 40% = asma não controlada

Participante nº: _____ Iniciais: _____
 Data: ____/____/____ Hora: _____ ACSS

**SISTEMA DE ESCORE PARA CONTROLE ABRANGENTE DA ASMA - ACSS
 (CONTROLE DA ASMA DURANTE A ÚLTIMA SEMANA)**

1- Componente Clínico

	25 %	20 %	15 %	10 %	5 %	Escores
Sintomas diurnos	0	1 - 3	4 - 6	7	grave	
Sintomas noturnos (noites por semana)	0	raros	1 - 3	4 - 7	grave	
β_2 -agonistas = d/d = doses por semana d/dia = doses por dia	0	1 - 3 d/s	4 - 6 d/s	1-3 d/dia	≥ 4 d/dia	
Atividade da vida diária (limitação)	nenhuma	muito pouca	pouca	moderada	grave	
*excluindo dose diária permitida antes de fazer exercício						Escore Clínico (A):

2- Componente Fisiológico

	100 %	80 %	60 %	40 %	20 %	Escores
PFE previsto (%) MVP** <input type="checkbox"/>	≥ 90	80 - 89	70 - 79	61 - 69	≤ 60	
VEF ₁ previsto (%) MVP** <input type="checkbox"/>	≥ 90	80 - 89	70-79	61 - 69	≤ 60	
Δ PFE _{ano} (%) $(PFE_{ano-12m} - PFE_{ano}) / PFE_{ano} \times 100$	≤ 10	11 - 15	16 - 20	21 - 24	≥ 25	
Escore Fisiológico (B) [#]						
[#] Dividir pelo número de medidas registradas						
**melhor valor prévio registrado						

3 - Componente Inflamatório

	100 %	80 %	60 %	40 %	20 %	Escores
Eosinófilos (%)	0	< 2	$\geq 2 - 5$	> 5 - 8	> 8	
Escore Inflamatório (C):						

SCORE | A () + B () + C () | + N*** : _____

*** Número de componentes avaliados

APÊNDICE G – Instrumento AQLQ(S)

Participante nº: _____ Iniciais: _____

Data: ____ / ____ / ____ AQLQS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
 NUPAIVA – NÚCLEO DE PESQUISA EM ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

**ESTUDO SOBRE CONTROLE DA ASMA:
 UTILIZAÇÃO DAS ESCALAS GINA 2010, ACQ, ACT E ACSS, RELAÇÃO COM
 INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA DETECTADA NO ESCARRO INDUZIDO E
 INFLUÊNCIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES**

**QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM ATIVIDADES
 PADRONIZADAS (AQLQ(S))**

Por favor, complete **todas** as questões, circulando o número que descreve melhor como você tem se sentido durante as **últimas 2 semanas devido a sua asma**.

QUANTA LIMITAÇÃO VOCÊ TEM SENTIDO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS, NESTAS ATIVIDADES?

	Totalmente limitado	Extremamente limitado	Muito limitado	Moderadamente limitado	Pouco limitado	Muito pouco limitado	Nada limitado
1. Atividades vigorosas (como se aquecer, subir escadas, praticar esportes)	1	2	3	4	5	6	7
2. Atividades moderadas (como caminhar, fazer o trabalho de casa, cuidar do jardim ou quintal, fazer compras, subir escadas)	1	2	3	4	5	6	7
3. Atividades sociais (como falar, brincar com crianças/animais de estimação, visitar amigos/parentes)	1	2	3	4	5	6	7
4. Atividades relacionadas ao trabalho (tarefas que você tem que fazer no trabalho*)	1	2	3	4	5	6	7
5. Quando dorme	1	2	3	4	5	6	7

*Se você não estiver empregado ou trabalhando por conta própria, estas tarefas devem ser aquelas que você tem que fazer na maioria dos dias.

Participante nº: _____ Iniciais: _____

Data: ____/____/____ AQLQS

QUANTO MAL ESTAR OU AFLIÇÃO VOCÊ TEM SENTIDO NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito pouco	Nenhum
6. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas como resultado de um aperto no peito?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
7. Se sentiu preocupado por ter asma?	1	2	3	4	5	6	7

8. Se sentiu com falta de ar por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

9. Teve sintomas da asma devido ao fato de ter sido exposto à fumaça de cigarro?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

10. Teve chiado no peito?	1	2	3	4	5	6	7
---------------------------	---	---	---	---	---	---	---

11. Sentiu que teve que evitar uma situação ou um ambiente devido a fumaça de cigarro?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

QUANTO MAL ESTAR OU AFLIÇÃO VOCÊ SENTIU NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito pouco	Nenhum
12. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas devido a tosse?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastante sempre	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
13. Se sentiu frustrado (por que você não pode fazer o que você gosta) por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

14. Teve uma sensação de peso no peito?	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

15. Se sentiu preocupado quanto a necessidade de usar medicação para sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

16. Sentiu a necessidade de pigarrear?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

Participante nº: _____ Iniciais: _____

Data: ___/___/___ A.Q.U.S

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastante sempre	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
17. Sentiu sintomas da asma como resultado de estar exposto a poeira?	1	2	3	4	5	6	7

18. Teve dificuldade para soltar o ar por causa da sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

19. Teve que evitar uma situação ou um ambiente devido a poeira?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

20. Acordou de manhã com sintomas da asma?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

21. Sentiu medo de não ter disponível sua medicação para asma?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
22. Se sentiu incomodado pela respiração difícil?	1	2	3	4	5	6	7

23. Teve os sintomas da asma devido ao tempo ruim ou a poluição do ar?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

24. Se acordou à noite por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

25. Evitou sair devido ao tempo ruim ou a poluição do ar?	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

26. Teve sintomas de asma devido a exposição a cheiros fortes ou perfumes?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

27. Teve recio de perder o fôlego?	1	2	3	4	5	6	7
------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

28. Sentiu que teve que evitar uma situação ou um ambiente devido à cheiros fortes ou perfumes?	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

29. Sua asma interferiu em que você tivesse uma boa noite de sono?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

30. Teve a sensação de ter que brigar pelo ar?	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---

Participante nº: _____ Iniciais: _____

Data: ____/____/____ AQL/QS

QUÃO LIMITADO VOCÊ TEM ESTADO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	A maioria não feitas		Algumas não feitas		Muito poucas não feitas		Sem limita- ção
31. Pense em todo tipo de atividade que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. O quanto suas atividades têm sido limitadas por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

	Totalmente limitado	Extrema- mente limitado	Muito limitado	Moderada- mente limitado	Pouco limitado	Muito pouco limitado	Nada limitado
32. De modo geral, entre todas as atividades que você tem feito durante as 2 últimas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

CÓDIGO DAS ÁREAS:

Sintomas: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30

Limitação de atividades: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32

Função emocional: 7, 13, 15, 21, 27

Estímulo ambiental: 9, 17, 23, 26

© O AQL/QS tem direito autoral. Ele não pode ser alterado, vendido (papel ou eletrônico), traduzido ou adaptado para outro meio sem permissão de Elizabeth Juniper.

Para mais informações:

Elizabeth Juniper, MScP, MSc – Professor – 20 Marcus Fields – Bosham, West Sussex – PO 18 8 NA – England – Telephone: +44 1243 573680 – E-mail: juniper@onftech.co.uk – Web: <http://www.onftech.co.uk>

This translation has been made possible through a grant from AstraZeneca R&D Lund. Translated by Mapi Research Institute. Senior

Translators: Marcia and Emilio Pizzichini, Marcos Bosi Ferraz

Sputum induction in severe exacerbations of asthma: sa

European Respiratory Journal

erj.ersjournals.com

doi: 10.1183/09031936.00029511

ERJ October 1, 2011 vol. 38 no. 4 979–980

Sputum induction in severe exacerbations of asthma: safety of a modified method

M.O. Vieira, E. Pizzichini, L.J. Marques Steidle, J. Kadletz da Silva and

M.M.M. Pizzichini✉

 Author Affiliations

M.M.M. Pizzichini, Division of Internal Medicine, Universidade Federal de Santa Catarina, NUPAIVA – Hospital Universitário, Campus Universitário – Trindade, 88040–970 Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. E-mail: mpizzich@matrix.com.br

To the Editors:

Sputum induction with hypertonic saline is one of the most commonly used and reliable noninvasive methods to examine airway inflammation. The safety of induced sputum has been the subject of many reports focusing on stable asthma of any severity and the procedure is regarded as safe [1]. However, data on safety of induced sputum in acute asthma is limited. In a previous small study, we safely induced sputum in 10 patients with severe exacerbations of asthma using a modified method: starting the induction with isotonic saline, followed by the inhalation of hypertonic saline if necessary [2]. Here, we further examined the safety of this method in a larger number of patients.

The data were obtained from 45 patients (18–60 yrs of age; 29 patients were female, 32 were atopic and 21 were taking inhaled steroids) with asthma previously diagnosed by objective measurements and who were seen for the first visit of another clinical study of moderate-to-severe exacerbations of asthma. A severe exacerbation of asthma was defined as previously described [2]. All patients were either nonsmokers or ex-smokers (<10 pack-yrs) for >1 yr. None had other lung diseases. The Research Ethics ...

[Full Text of this Article]

Sputum induction in severe exacerbations of asthma: safety of a modified method

To the Editors:

Sputum induction with hypertonic saline is one of the most commonly used and reliable noninvasive methods to examine airway inflammation. The safety of induced sputum has been the subject of many reports focusing on stable asthma of any severity and the procedure is regarded as safe [1]. However, data on safety of induced sputum in acute asthma is limited. In a previous small study, we safely induced sputum in 10 patients with severe exacerbations of asthma using a modified method: starting the induction with isotonic saline, followed by the inhalation of hypertonic saline if necessary [2]. Here, we further examined the safety of this method in a larger number of patients.

The data were obtained from 45 patients (18–60 yrs of age; 29 patients were female, 32 were atopic and 21 were taking inhaled steroids) with asthma previously diagnosed by objective measurements and who were seen for the first visit of another clinical study of moderate-to-severe exacerbations of asthma. A severe exacerbation of asthma was defined as previously described [2]. All patients were either nonsmokers or ex-smokers (<10 pack-yrs) for >1 yr. None had other lung diseases. The Research Ethics Board of the Federal University of Santa Catarina (Santa Catarina, Brazil) approved the study and each patient gave written informed consent.

Subject characteristics were documented using a structured questionnaire. Asthma control was measured using the Asthma

Control Questionnaire (ACQ) [3]. Spirometry was performed before and 20 min after administration of 400 µg inhaled salbutamol *via* a pressurised metered-dose inhaler and aero-chamber spacer [4]. Allergy skin prick tests were performed using a modified prick technique [5]. Sputum induction was performed after pre-treatment with 400 µg salbutamol by inhalation, for repeated periods of 1–2 min, of an aerosol of isotonic saline only or followed by hypertonic (3–4%) saline [2]. The sputum was examined as described by Pizzichini *et al.* [6].

Sputum induction was successful in 42 (93%) subjects. The mean duration of the procedure was 10 min (range 1–21 min). The final saline concentration in each induction was 0.9% in 18 (40.0%), 3.0% in 23 (51.1%) and 4.0% in four (8.9%) subjects. After sputum induction, there was a decrease in post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) of ≥20% in 14 (31.1%) subjects. The greatest decrease in FEV₁ (44%) occurred after 3 min of inhalation of isotonic saline. Patients with and without a ≥20% decrease in FEV₁ did not differ in relation to post-bronchodilator FEV₁, dose of salbutamol in the preceding day, ACQ score, duration of induction or saline concentration (table 1 and fig. 1). However, the majority of patients with a decrease in FEV₁ ≥20% were induced with isotonic and hypertonic saline. The bronchoconstriction caused by sputum induction was rapidly reversed in all subjects by administration of additional salbutamol. No patient required hospital admission.

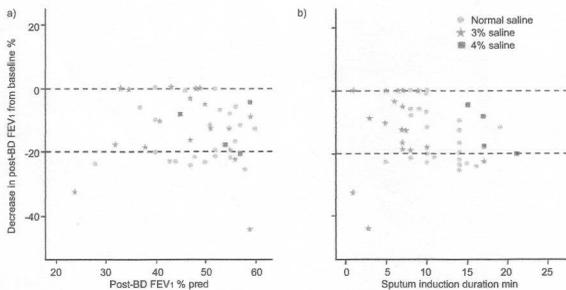


FIGURE 1. Individual plots of decrease in post-bronchodilator (post-BD) forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) (expressed as a percentage of baseline) by a) baseline FEV₁ % predicted and b) duration of sputum induction. The plots identify the maximum inhaled saline concentration. The upper dashed line represents the absence of changes in FEV₁, while the lower dashed line represents a 20% decrease in FEV₁. The figure demonstrates no relationship between excessive bronchoconstriction and baseline FEV₁ % pred, saline concentration or duration of sputum induction.

TABLE 1 Characteristics of patients with and without excessive bronchoconstriction after sputum induction

	Decrease in FEV ₁	
	<20%	≥20%
Patients	31 (69.9)	14 (31.1)
Age yrs	36.2 (32.0-40.0)	36.6 (29-43.6)
Post-BD FEV ₁ L	1.5 (1.4-1.7)	1.5 (1.3-1.8)
Post-BD FEV ₁ % pred	46.2 (45.3-61.2)	47.2 (40.9-53.4)
AFEV ₁ after BD %	26.5 (19.5-33.5)	21.3 (4.9-37.6)
Salbutamol rescue use puffs·day ⁻¹	6.6 (4.6-8.4)	7.9 (5.0-10.6)
ACQ score	3.4 (3.0-3.8)	3.6 (2.7-4.5)
Duration of induction min	9.2 (7.6-10.9)	10.4 (7.4-13.4)
Maximum saline concentration		
Isotonic saline	15 (83.3)	3 (16.7)
Isotonic saline plus 3-4% saline	16 (69.3)	11 (40.7)*

Data are presented as n (%) or mean (95% CI). BD: bronchodilator (salbutamol); FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; A: change in; ACQ: Asthma Control Questionnaire. *p=0.08.

The results of this study confirm that sputum induction can be successful and safe in patients with a severe exacerbation of asthma if carefully performed. Excessive bronchoconstriction (a decrease in the post-bronchodilator FEV₁ of ≥20%) occurred in about a third of inductions, more often in patients induced with both isotonic and hypertonic saline, and it was rapidly reversed by a short-acting bronchodilator. No clinical parameter was a good predictor of excessive bronchoconstriction. The greatest decrease in the present study occurred after 3 min of induction with isotonic saline in a patient with a post-bronchodilator FEV₁ of 59% pred. Hence, in severe exacerbations of asthma, sputum induction should be performed cautiously, with measurements of FEV₁ at intervals of 1 or 2 min. This is critical to maintain the safety of the procedure.

This is the first large study on the safety of induced sputum in severe exacerbations of asthma using both isotonic and hypertonic saline. Only one study has previously investigated the safety of sputum induction with isotonic saline in a large number of patients with acute asthma [7]. WARK *et al.* [7] examined 47 adults with moderate-to-severe acute asthma and demonstrated that their method could be performed safely in these patients. Despite differences in the method of induction, the reported proportion of patients with excessive bronchoconstriction (28%) was similar to our results (31.1%). However, in our study, excessive bronchoconstriction after induction occurred mostly in patients induced with hypertonic saline, and this was not related to duration of the procedure or to post-bronchodilator FEV₁. Hence, in severe exacerbations of asthma, sputum induction must always start with isotonic saline.

Excessive bronchoconstriction may occur even in stable asthmatics, and the factors that might cause excessive bronchoconstriction during sputum induction in these patients are

lower post-bronchodilator FEV₁ [8], recent use of short-acting agonists [8, 9] and increased hyperresponsiveness to histamine [9]. WARK *et al.* [7] reported that in acute asthma, older age, use of inhaled corticosteroids and excessive use of rescue salbutamol were predictors of significant bronchoconstriction. In the present study, we did not find any predictor of excessive bronchoconstriction. This discrepancy with previous publications may be due to subject selection and method of sputum induction.

In summary, we have demonstrated that sputum induction, if carefully performed by our method, can be successful and safe in severe exacerbations of asthma. However, there is a risk of significant bronchoconstriction that should not be underestimated.

M.O. Vieira, E. Pizzichini, L.J. Marques Steidle, J. Kadletz da Silva and M.M.M. Pizzichini
NUPAIVA Research Center, Federal University of Santa Catarina, Santa Catarina, Brazil.

Correspondence: M.M.M. Pizzichini, Division of Internal Medicine, Universidade Federal de Santa Catarina, NUPAIVA - Hospital Universitário, Campus Universitário - Trindade, 88040-970 Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. E-mail: mpizzich@matrix.com.br

Statement of Interest: None declared.

REFERENCES

- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, *et al.* Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 37, 96-106.
- Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, *et al.* Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1501-1508.
- Juriper EF, O'Byrne, Guyatt GH, *et al.* Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152: 1107-1136.
- Pepps J. Skin test in diagnosis. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, eds. *Clinical aspects of immunology*, 3rd Edn. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1976; pp. 55-80.
- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Ehmidiadis A, *et al.* Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 308-317.
- Wark PAB, Simpson JL, Hensley MJ, *et al.* Safety of sputum induction with isotonic saline in adults with acute severe asthma. *Clinical Exp Allergy* 2001; 31: 1745-1753.
- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Burigo AC, *et al.* Sputum induction in stable steroid naive asthmatics: influence of prior use of β₂ agonist. *Eur Respir J* 1998; 12: Suppl. 28, 365s.
- Ten Brinke A, de Lange C, Zwinderman AH, *et al.* Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol-predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 749-753.

DOI: 10.1183/09031936.00029511

ANEXO

Certificado do Comitê de Pesquisa com Seres Humanos

Certificado

http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/ce...

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO nº 766

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N° 0084/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

APROVADO

PROCESSO: 766 FR: 338488

TÍTULO: Estudo sobre controle da asma: utilização das escalas GINA 2010, ACQ, ACT e ACSS, relação com a inflamação eosinofílica detectada no escarro e influência na qualidade de vida dos pacientes

AUTOR: Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Marcelino Osmar Vieira

FLORIANÓPOLIS, 31 de Maio de 2010.


Coordenador do CEPSH/UFSC
Prof. Washington Portela de Souza
Coordenador do CEP/PPPE/UFSC

