

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

**MICHELLE GONÇALVES DE SOUZA TAVARES**

**VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2015**

**FLORIANÓPOLIS  
2016**



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

**MICHELLE GONÇALVES DE SOUZA TAVARES**

**VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2015**

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.

Orientador: Prof. Emílio Pizzichini, Dr.

Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Marcia M. M. Pizzichini, Dr<sup>ª</sup>.

**FLORIANÓPOLIS  
2016**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

TAVARES, MICHELLE GONÇALVES DE SOUZA  
VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2015 /  
MICHELLE GONÇALVES DE SOUZA TAVARES ; orientador, Emílio  
Pizzichini ; coorientadora, Marcia Pizzichini. -  
Florianópolis, SC, 2016.  
109 P.

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

Inclui referências

1. Ciências Médicas-Novo. 2. asma. 3. controle. 4.  
GINA. 5. inflamação. I. Pizzichini, Emílio . II. Pizzichini,  
Marcia . III. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. IV.  
Título.



**PPG-CM**  
Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médicas

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**Ata do Exame de Defesa de Tese de Doutorado**


No dia 16 de fevereiro de 2016, ocorreu a defesa de Tese da aluna **MICHELLE GONÇALVES DE SOUZA TAVARES** no **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**, em sessão presidida e registrada pelo orientador Prof. Dr. Emilio Pizzichini. O Projeto de Tese tem como título: "**VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2015**" e de acordo com o Regimento do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, o processo de defesa de tese consta de duas etapas: na primeira ocorre a apresentação oral do estudo realizado e na segunda a sustentação do mesmo frente à arguição dos membros da Banca Examinadora. O Presidente da Banca Examinadora deu início aos trabalhos, com a abertura formal às 8:30 horas, na **Sala 03 do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - HU**, com a leitura da **Portaria nº006/PPGCM/2016**, de designação da Banca Examinadora, assinada pelo Coordenador do PPGCM-UFSC. A seguir, passou a palavra a doutoranda, que apresentou seu trabalho, durante 50 minutos em sessão aberta. Após sua exposição, em sessão aberta (aberta ou fechada). Após sua exposição foi dada a palavra aos membros da Banca Examinadora, para que procedessem à arguição do doutorando, com respostas da mesma a cada um dos examinadores. Concluída esta fase, registraram-se as sugestões de alterações necessárias ao texto. De acordo com a avaliação dos membros da Banca Examinadora, a doutoranda **Michelle Gonçalves de Souza Tavares** foi aprovada (aprovado/aprovado com restrições/reprovado). A aprovação será considerada desde que sejam satisfeitas as condições exigidas pelos membros da Banca Examinadora, com a entrega da versão final da tese, referendada pelo Professor Orientador, até o prazo máximo de 60 (sessenta) dias na Secretaria do Curso, a contar da presente data. A Banca Examinadora

**Destaca:**

Considerando o disposto nos artigos 55 e 56 da Resolução 05/CU/1997, o(a) Doutorando (a) está ciente de que somente poderá usufruir de todos os direitos e prerrogativas que o Título de Doutor em Ciências Médicas, lhe confere quando da entrega, na Secretaria do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, da documentação exigida para formação do processo de concessão do Diploma de Doutor em Ciências Médicas.

Florianópolis, 16 de fevereiro de 2016.

**Nome e Assinatura da Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Emilio Pizzichini (Presidente) 

Prof. Dra. Roseneri Maurici da Silva (Membro) 

Prof. Dra. Jane da Silva (Membro) 

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol (Membro) 

Prof. Dr. Marcelino Osmar Vieira (Membro) 

Prof. Dr. Fernando Osni Machado (Membro) 

De acordo da Doutoranda Michelle G. S. Tavares



TAVARES, Michelle Gonçalves de Souza. **VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2015**. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2016.

## RESUMO

**Introdução:** A meta terapêutica da asma é obter e manter o controle pelo maior tempo possível. Entretanto, existem dúvidas e controvérsias em relação aos parâmetros utilizados para definir controle, não existindo uma forma de avaliar o controle universalmente aceita. Diversas variáveis devem ser consideradas, como sintomas e exame físico, número e gravidade de exacerbações recentes, função pulmonar, biomarcadores, risco de futuro evento adverso e escores de controle obtidos por questionários. A avaliação do controle da asma através dos critérios da Iniciativa Global para Asma (GINA) é amplamente recomendada e aceita, apesar de não ter sido formalmente validada. Na sua última versão, excluiu a função pulmonar como parâmetro de controle. A comunidade científica ainda questiona a importância deste critério para avaliar o controle da asma.

**Objetivos:** Validar os critérios da Iniciativa Global para a Asma (GINA 2014-2015) para o controle da asma. Para isso fez-se necessário determinar a concordância entre os critérios de controle da asma da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015; estimar a prevalência dos fenótipos inflamatórios (eosinofílico, neutrofílico e paucigranulocítico) nos diferentes graus de controle da asma, aferidos pelos critérios da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015 e determinar a concordância entre os níveis de controle de asma propostos pela GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015 e as escalas de controle ACQ, ACT e ACSS.

**Métodos:** Estudo transversal, com 178 participantes. Foram incluídos asmáticos com idade superior a 18 anos, capazes de fornecer consentimento informado; em tratamento medicamentoso para asma, com qualquer nível de controle da asma (GINA 2010-2012 e GINA 2012-2015); confirmação objetiva do diagnóstico de asma, há mais de seis meses, pela limitação reversível ao fluxo de ar (aumento de  $VEF_1 > 15\%$  após a inalação de BD de curta duração) nos participantes com  $VEF_1 < 70\%$  do previsto ou  $VEF_1/CVF < 70\%$ , ou por HRVA à metacolina ( $PC_{20} < 8\text{mg/ml}$ ) quando de um  $VEF_1 > 70\%$  do previsto; sem infecção respiratória nas últimas quatro semanas; sem exacerbação da asma nos últimos três meses e; não fumante ou ex-fumante, por no mínimo um ano, com carga tabágica inferior a 10 maços/ano e capazes de produzir escarro.

A avaliação aconteceu em única visita matinal realizadas no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Catarina (NUPAIVA/HU/UFSC). Foram realizados: a espirometria sob a influência de LABA; aplicação dos instrumentos ACQ-7, ACT e ACSS; indução e exame do escarro. O estudo seguiu as normas do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos.

**Resultados:** De um total de 178 indivíduos, 173 (97.2%) foram incluídos no estudo por produzirem escarro após indução. A maioria participantes foi composta por asmáticos do gênero feminino (68,8%), atópicos (79,9%), não tabagistas (87,3%), com IMC normal (37,6%) ou sobrepeso (23,1%). Cerca de metade dos participantes [(n=87(50,3%)] estavam usando doses médias (equivalência em budesonida >400–800µg/dia) enquanto que os demais 38,7% (n=67) e 11% (n=19), respectivamente estavam usando doses baixas (equivalência em budesonida 200–400µg/dia) ou elevadas (equivalência em budesonida >800µg/dia) de CI. Verificou-se que, existe diferença estatística na classificação de controle de asma pelos critérios 2010-2012 e 2014-2015 ( $p<0,001$ ). Entretanto, houve concordância entre estes critérios que foram: substancial para a asma controlada ( $k=0,76$ ), moderada para a asma parcialmente controlada ( $k=0,59$ ) e quase perfeita para a asma não controlada ( $k=0,84$ ). Para a asma controlada os critérios de controle da GINA 2014-2015 apresentaram excelentes sensibilidade e valor preditivo negativo (99% e VPN=0,99%). Para identificar asma parcialmente controlada, o desempenho da GINA 2014-2015 foi baixo (Sensibilidade=68,3%), mas com VPN=0,84%, considerado alto. A GINA 2014-2015 teve seu melhor desempenho observado na identificação da asma não controlada (sensibilidade 80,1%, especificidade=99,5%, excelentes VPP e VPN (0,99 e 0,90, respectivamente). Não houve discordância entre os critérios de controle da GINA de 2010-2012 e GINA 2014-2015 quanto à presença de asma não controlada. Quando houve discordância entre os critérios de controle da GINA de 2010-2012 e GINA 2014-2015 quanto à asma controlada, foram os valores espirométricos que mostraram ser consideravelmente diferentes ( $p<0,001$ ). Os fenótipos celulares são diferentes de acordo com o nível de controle, independentemente se classificado pela GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015. O fenótipo paucigranulócito foi predominante na asma controlada, nos critérios da GINA 2010-2012 e 2014-2015 (63,3% e 58,8%). Tanto na asma parcialmente controlada quanto na asma não controlada predominaram os fenótipos eosinofílico ou neutrofílico. Em indivíduos com asma parcialmente controlada pelos critérios 2010-2012 e classificados como



asma controlada pelos critérios 2014-2015 o fenótipo celular da proporção de indivíduos com asma paucigranulocítica foi similar à de indivíduos com asma eosinofílica. Os fenótipos inflamatórios dos indivíduos com asma controlada discordante (controlados pelos critérios 2010-2012 e parcialmente controlada pelos critérios 2014-2015) foram semelhantes aos da asma não controlada, com mais eosinófilos (47,4%). A classificação de controle usando os critérios da GINA de 2010-2012, da GINA 2014-2015, do ACQ-7, do ACT e do ACSS diferiram significativamente entre si ( $p < 0,001$ ). O ACT foi o único instrumento que não diferenciou asma controlada de asma parcialmente controlada, pelos critérios da GINA 2010-2012 ( $p < 0,02$ ). Com a classificação da GINA 2014-2015 a performance do ACSS foi menor ( $p < 0,1$ ). As piores concordâncias entre os instrumentos de avaliação para o controle de asma ocorreram com o ACT e ACSS ( $p < 0,23$ ). A concordância entre os critérios da GINA de 2010-2012 e da GINA 2014-2015 com o ACQ-7, ACT e ACSS apresentou-se moderada ( $k = 0,69$ ).

**Conclusões:** Os resultados deste estudo indicam que a GINA 2014-2015, com a supressão do critério de função pulmonar no controle da asma, têm boa capacidade de discriminar indivíduos com asma não-controlada daqueles com asma controlada, apesar de que os indivíduos classificados como parcialmente controlados podem ser melhor avaliados. Os classificados como parcialmente controlados pelos critérios da GINA 2014-2015 possuem fenótipos celulares inflamatórios que se caracterizam como risco para futuras exacerbações.

**Descritores:** asma, controle, GINA, inflamação, questionários.



TAVARES, Michelle Gonçalves de Souza. VALIDATION CRITERIA OF THE GLOBAL INITIATIVE FOR THE CONTROL OF ASTHMA (GINA 2014/2015). Thesis (Doctorate in Medical Sciences) – Post-Graduation Medical Sciences Program. Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina. Florianópolis. 2016.

## ABSTRACT

**Introduction:** The goal of asthma treatment is to achieve and maintain control as long as possible. However, there are doubts and controversies regarding the parameters used to define control, thus there is no unanimously accepted way to assess the control. Several variables, such as symptoms and physical examination, number and severity of recent exacerbations, lung function, biomarkers, risks of future adverse events and control scores obtained by questionnaires must be taken under consideration. The assessment of asthma control using the criteria of the Global Initiative for Asthma (GINA) is widely recommended and accepted, despite it not having been formally validated. In its last version, it excluded lung function as a control parameter. The scientific community still questions the importance of this criterion to assess asthma control.

**Objectives:** To validate the criteria of the Global Initiative for Asthma (GINA 2014-2015) for asthma control. Therefore it was necessary to determine the correlation between the asthma control criteria of both GINA 2010-2012 and GINA 2014-2015; to estimate the prevalence of inflammatory phenotypes (eosinophilic, neutrophilic and paucigranulocytic) in the different degrees of asthma control, as measured by the criteria of GINA 2010-2012 and GINA 2014-2015, and to determine the correlation between the levels of asthma control proposed by GINA 2010-2012 and GINA 2014-2015, as well as the ACQ, ACT and ACSS control scales.

**Methods:** Cross-sectional study with 178 participants. The study was held regarding adult Asthma patients over the age of 18, that were able to provide informed consent, undergoing drug treatment for asthma, with any level of asthma control (GINA 2010-2012 and GINA 2014-2015) with objective confirmation of asthma for more than six months, due to reversible limit of air flow (increase in  $FEV_1 > 15\%$  after inhalation of short-term BD) in subjects with  $FEV_1 < 70\%$  as predicted or  $FEV_1/FVC < 70\%$ , or airway hyper reactivity caused by methacholine ( $PC_{20} < 8$  mg/ml) when  $FEV_1 > 70\%$  as predicted; without respiratory infection in the last four weeks; with no asthma exacerbation in the

preceding three months and; non smokers or ex-smokers for at least one year, with smoking history of less than 10 pack/year and capable of producing sputum. The evaluation took place in a single morning visit held in the Center for Research in Asthma and Airway Inflammation at the Federal University of Santa Catarina (*NUPAIVA/HU/UFSC*). Spirometry under the influence of LABAs; application of ACQ-7 instruments, ACT and ACSS; induction and sputum tests were performed. The study followed the rules of the Ethics Committee on Human-Beings Research.

**Results:** From a total of 178 individuals, 173 (97.2%) were included in the study because they produced sputum after induction. Most of the sample consisted of asthmatic females (68.8%), atopic ones (79.9%), non-smokers (87.3%) with normal BMI (37.6%) or overweight (23, 1%). About half of the participants [(n = 87 (50.3%)] were using average doses (equivalent in > 400-800) while the remaining 38.7% (n=67) and 11% (n=19) were using respectively low IC doses (equivalence budesonide 200-400µg budesonide/day) or high ones (equivalence budesonide> 800µg/day). It was found that there is significant difference in asthma control rating criteria by 2010-2012 and 2014-2015 (p <0.001). However, there was agreement on these criteria, namely, substantial agreement for the controlled asthma (k = 0.76), moderate for partially controlled asthma (k = 0.59) and almost perfect for uncontrolled asthma (k = 0.84). For controlled asthma from 2014-2015 GINA control criteria showed excellent sensitivity and negative predictive value (99% and NPV = 0.99%). The 2014-2015 GINA performance was considered low to identify partially controlled asthma (sensitivity = 68.3%), but its VPN=0.84%, was considered high. The GINA 2014-2015 had its best performance observed in uncontrolled asthma identification (sensitivity=80.1%, specificity=99.5%, excellent PPV and NPV (0.99 and 0.90, respectively). There was no disagreement between the GINA control criteria of 2010-2012 and 2014-2015 GINA regarding the presence of uncontrolled asthma. When there was disagreement between the GINA control criteria for 2010-2012 and 2014-2015 as the GINA controlled asthma, spirometry values were the ones shown to be significantly different (p <0.001). The cell phenotypes are different according to the level of control, whether classified by GINA 2010-2012 or 2014-2015. The paucigranulocytic phenotype was prevalent in controlled asthma in both the 2010-2012 and 2014-2015 GINA criteria (63.3% and 58.8% respectively). In partly controlled as in uncontrolled asthma eosinophilic and neutrophilic phenotype predominated. In individuals with partly controlled asthma in 2010-2012 and considered as

controlled asthma in 2014-2015 cellular phenotype of the proportion of subjects with asthma paucigranulocytic was similar to that of subjects with eosinophilic asthma. The inflammatory phenotypes of subjects with discordance regarding asthma control (controlled in 2010-2012 and partially controlled in 2014-2015) were similar to those of uncontrolled asthma, with more eosinophils (47.4%). The control rating using GINA criteria of 2010-2012, GINA 2014-2015, ACQ-7, ACT and ACSS differ significantly ( $p < 0.001$ ). ACT was the sole instrument that did not differentiate partly controlled asthma from controlled asthma regarding the criteria of GINA 2010-2012 ( $p < 0.02$ ). With the classification of GINA 2014-2015 the ACSS performance decreased ( $p < 0.1$ ). The worst concordances between the assessment tools for asthma control occurred regarding ACT and ACSS ( $p < 0.23$ ). The agreement between the 2010-2012 and 2014-2015 GINA criteria with ACQ-7, ACT and ACSS showed itself as moderate ( $k = 0.69$ ).

**Conclusions:** Results of this study indicate that GINA 2014-2015, with the deletion of pulmonary function criteria in asthma control, have good ability to discriminate individuals with uncontrolled asthma from those with controlled asthma, although that individuals classified as partially controlled can be better evaluated. Those classified as partially controlled by GINA 2014-2015 criteria have inflammatory cellular phenotypes characterized as risk for future exacerbations.

Key words: asthma, control, GINA, inflammation, questionnaires.



- “Algumas regras para a vida:  
- Questione a autoridade.  
- Nenhuma ideia é verdadeira só porque alguém diz que é, incluindo eu.  
- Pense por si próprio, questione a si próprio.  
- Não acredite em algo só porque quer acreditar, acreditar em algo não  
o torna verdadeiro.  
- Teste ideias pelas evidências adquiridas, pela observação e  
experimentação.  
- Se uma ideia prevalecente falhar num teste bem desenvolvido, está  
errada. Supere.  
- Siga as evidências onde quer que elas levem, se não houver  
evidências, evite julgamento.  
E talvez a regra mais importante de todas:  
- Lembre-se, você pode estar errado.”*

Neil deGrasse Tyson





## AGRADECIMENTOS

Aos Professores Dr. Emílio Pizzichini (Orientador), Dra. Marcia M.M. Pizzichini (Co-orientadora) pela oportunidade de trabalharmos juntos. Admiro demais os profissionais que são e o exemplo de casal que me proporcionam. Agradeço o incentivo, a paciência, a confiança e o carinho nesta jornada.

À Dra. Rosemeri Maurici pela sabedoria e competência que fizeram com que concluíssemos este trabalho. Meu muito obrigada!

Aos meus pais Alberto Gonçalves e Marli Gonçalves pelo amor incondicional e pela minha formação sempre valorizaram meus potenciais e ao meu irmão Alberto Jr. por sempre acreditar em mim.

Ao meu marido Pedro, por ser o primeiro a me incentivar a busca do conhecimento, pelo amor oferecido, pela paciência, o companheirismo e otimismo, sempre me apoiando nos momentos difíceis e sendo um exemplo de profissional para mim.

À minha princesa Helena, meu amor, pelos momentos de ausência e pelo seu olhar de admiração que sempre me deram força para continuar.

Às minhas colegas do NUPAIVA: Cristiane Rocha, Maíra Perraro e Andria pela disponibilidade, colaboração, atenção e otimismo durante a realização do estudo.

À D. Célia que se fez presente em todos os momentos dos exames coletados, muito obrigada pela dedicação do seu tempo e incentivo.

À Profa. Dra. Leila John Steidle pela compreensão, doçura de suas palavras e incentivo. Saiba que admiro muito a pessoa, a mãe e a profissional que és.

À bioquímica Jéssica Gonçalves pela parceria na análise das exames e auxílio nos estudos de bioquímica durante o doutorado.

Às minhas amigas Cláudia Thorfern, Deise Bust, Eloísa Piazza, Mirella Dias, Ana Paula Casadei, Grasianni Bregue pelo companheirismo e

convivência nestes últimos 5 anos. Agradeço os conselhos e ombro amigo nos momentos de angústia, assim como a alegria de nossos encontros.

À banca examinadora de qualificação Profa. Jane da Silva, Prof. Dr. Marcelino O. Vieira, Prof. Dr. Fernando O. Machado e Dr. Felipe Dalpizzol pelas valiosas correções e sugestões indicadas que contribuíram para o enriquecimento da tese.

Aos pacientes que participaram do estudo todo meu respeito e minha gratidão pela colaboração de seu tempo.

À minha instituição de origem e trabalho, a Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL por me conceder afastamento para as exigências do doutorado e, em especial ao Prof. Alexandre de Paula Aguiar e a Profa. Luana M. Belmonte por contribuírem para que um sonho se tornasse realidade.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de aprendizado.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução desta tese.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes do estudo (n=178).....	53
Tabela 2. Concordância global entre a classificação de controle pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015. ....	55
Tabela 3. Concordância entre a classificação de asma controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015. ....	55
Tabela 4. Concordância entre a classificação de asma parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015. ....	56
Tabela 5. Concordância entre a classificação de asma não controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015.....	56
Tabela 6. Estimativa do desempenho dos critérios da GINA 2014-2015 para determinar asma controlada comparadas ao teste padrão (GINA de 2010-2012).....	57
Tabela 7. Estimativa do desempenho dos critérios da GINA 2014-2015 para determinar asma parcialmente controlada comparadas ao teste padrão (GINA de 2010-2012).....	57
Tabela 8. Estimativa do desempenho dos critérios da GINA 2014-2015 para determinar asma não controlada comparadas ao teste padrão (GINA de 2010-2012).....	58
Tabela 9. Características clínicas e funcionais dos pacientes, de acordo com o nível de controle da asma baseado nos critérios da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015. ....	61
Tabela 10. Contagem celular total e diferencial no escarro induzido dos pacientes, de acordo com o nível de controle da asma baseado nos critérios da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015. ....	63
Tabela 11. Classificação do controle da asma de acordo com diferentes instrumentos. ....	66
Tabela 12. Escores dos diferentes questionários de controle da asma de acordo com a classificação de controle GINA 2010-12 e da GINA 2014-2015.....	68
Tabela 13. Matriz de concordância ( <i>Kappa</i> ) na classificação do controle da asma entre diferentes instrumentos para avaliar o controle da asma.	70



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Definição dos diferentes níveis de controle da asma de acordo com a GINA 2010-2012 <sup>28</sup> .....	32
Figura 2. Definição dos diferentes níveis de controle da asma de acordo com a GINA 2014-2015 <sup>1</sup> .....	33



## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição do fenótipo celular no escarro induzido da amostra estuda.....	54
Gráfico 2. Probabilidade pós teste positivo e negativo para os diferentes níveis de controle da asma de acordo com a GINA 2014-2015 comparada ao teste padrão. ....	58
Gráfico 3. Distribuição do fenótipo celular no escarro induzido de acordo com os diferentes níveis de controle da asma (critérios GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015).....	65
Gráfico 4. Proporção de indivíduos com asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada de acordo com diferentes instrumentos. .	67
Gráfico 5. Escores do ACQ-7 de indivíduos com AC, APC ou ANC de acordo com os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015. ....	68
Gráfico 6. Escores do ACT de indivíduos com AC, APC ou ANC de acordo com os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015. ....	69
Gráfico 7. Escores do ACSS de indivíduos com AC, APC ou ANC de acordo com os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015. ....	69





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Asma Controlada
AC-C	Asma Controlada - concordante
AC-D	Asma Controlada - discordante
ACQ7	Questionário de Controle da Asma completo
ANC	Asma Não Controlada
APC	Asma Parcialmente Controlada
APC-C	Asma Parcialmente Controlada - concordante
APC-D	Asma Parcialmente Controlada - discordante
ACSS	Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma
ACT	Teste de Controle da Asma
BD	Broncodilatador
CCT	Contagem Celular Total
CI	Corticóide Inalado
CVF	Capacidade Vital Forçada
GINA	Iniciativa Global para Asma
HRVA	Hiperresponsividade das Vias Aéreas
LABA	$\beta$ 2 agonista de longa duração
NAEPP	Programa Nacional de Asma, Educação e Prevenção
NIH	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NUPAIVA	Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
RP +	Razão de probabilidade positiva
RP -	Razão de probabilidade negativa
SABA	$\beta$ 2 agonista de curta duração
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF <sub>1</sub> %	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo em percentual do previsto
VEF <sub>1</sub> L	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo medido em litros.



## SUMÁRIO

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	29
1.1. INTRODUÇÃO .....	29
1.2. DEFINIÇÃO DE CONTROLE DA ASMA.....	31
1.3. INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA ASMA.....	34
1.3.1. Asthma Control Questionnaire – ACQ.....	34
1.3.2. Asthma Control Test – ACT .....	34
1.4. CONTROLE DA ASMA E A INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS .....	35
1.4.1. Instrumentos para avaliação do controle da asma utilizando o parâmetro inflamatório das vias aéreas.....	36
1.4.1.1. Asthma Control Scoring System - ACSS .....	36
2. JUSTIFICATIVAS .....	39
3. HIPÓTESES .....	41
3.1. HIPÓTESE NULA (H0):.....	41
3.2. HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1):.....	41
4. OBJETIVOS.....	43
4.1. OBJETIVO GERAL.....	43
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
5. MÉTODOS .....	45
5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	45
5.2. LOCAL DO ESTUDO.....	45
5.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	46
5.4. PARTICIPANTES.....	46
5.4.1. Critérios de Inclusão .....	46
5.4.2. Critérios de Exclusão .....	47
5.5. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E DEFINIÇÕES DO ESTUDO	47
5.5.1. Teste cutâneo .....	47
5.5.2. Função Pulmonar .....	47
5.5.3. Escarro Induzido .....	47
5.5.4. Avaliação do controle da asma pelos critérios da GINA 2010-2012: .....	49
5.5.5. Avaliação do controle da asma pelos critérios da GINA 2014-2015	50
5.5.6. Avaliação do controle da asma pelo ACT .....	50
5.5.7. Avaliação do controle da asma pelo ACQ7 .....	51
5.5.8. Avaliação do controle da asma pelo ACSS .....	51

5.6. TAMANHO DA AMOSTRA.....	51
5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	52
6. RESULTADOS .....	53
6.1. CONCORDÂNCIA ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE CONTROLE DA ASMA PELOS CRITÉRIOS DA GINA 2010-2012 COM AQUELES DA GINA 2014-2015.....	55
6.2. DESEMPENHO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2014-2015 NA DETERMINAÇÃO DO CONTROLE DA ASMA.....	56
6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E CONTROLE DE SINTOMAS DOS PARTICIPANTES DISTRIBUÍDOS DE ACORDO COM O NÍVEL DE CONTROLE DA ASMA PELOS CRITÉRIOS DA GINA 2010-2012 COM AQUELES DA GINA 2014- 2015. ....	59
6.4. CARACTERÍSTICAS DA CELULARIDADE DO ESCARRO INDUZIDO DE ACORDO COM O NÍVEL DE CONTROLE DA ASMA PELOS CRITÉRIOS DA GINA 2010-2012 COM AQUELES DA GINA 2014-2015. ....	63
6.5. DIFERENÇAS E CONCORDÂNCIA NA CLASSIFICAÇÃO DE CONTROLE DA ASMA PROPOSTOS PELA GINA 2010-2012 E GINA 2014-2015 E AQUELES DAS ESCALAS DE CONTROLE ACQ-7, ACT E ACSS. ....	66
7.DISSCUSSÃO .....	71
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....	77
REFERÊNCIAS .....	79
Apêndices .....	91
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo	91
Apêndice 2 – Ficha Clínica.....	95
ANEXOS .....	99
Anexo 1 – Certificado do Comitê de Ética .....	99
Anexo 2 – Critérios da GINA 2010-2012.....	100
Anexo 3 – Critérios da GINA 2014-2015.....	101
Anexo 4 – Questionário ACT .....	102
Anexo 5 – Questionário ACQ.....	103
Anexo 6 – Questionário ACSS .....	106

# 1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1.1. INTRODUÇÃO

Em sua versão de 2015, a *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>1</sup> define a asma como "uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, sendo definida pela história de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse que variam ao longo do tempo e em intensidade, associada à limitação variável ao fluxo de ar das vias aéreas".

A asma é, no mundo todo, uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns.<sup>1</sup> Além de determinar um grande prejuízo pessoal e sobrecarga social, a asma ocupa o 15º lugar entre as 25 principais causas globais de anos vividos com limitações.<sup>2</sup> Embora, de um modo preponderante seja uma doença de crianças e adultos jovens, a asma afeta todas as faixas etárias e a asma de início tardio não é infrequente em adultos ou em idosos.<sup>3</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam 300 milhões de asmáticos no mundo<sup>5</sup> projetando-se um acréscimo de 100 milhões até 2025.<sup>2</sup> No Brasil estima-se que existam pelo menos 20 milhões de brasileiros com asma.<sup>7</sup> Em Florianópolis, uma pesquisa utilizando o questionário e a metodologia do estudo ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), realizada com adolescentes escolares com idade de 13 a 14 anos em 2001 (n=3053) e repetida em 2012 (n=2563) encontrou uma prevalência de asma de 10,9% e de 14,8% nos respectivos anos, indicando um crescimento anual na prevalência de asma de 2,5%.<sup>8,9</sup> Estes percentuais diferem dos encontrados em outras capitais brasileiras tais como Salvador, Porto Alegre, São Paulo e Curitiba.<sup>10</sup> Resultados do estudo ISAAC fase III, mostram que o Brasil se encontra entre os cinco países com maior prevalência de asma quando avaliaram asmáticos entre 13-14 anos.<sup>10</sup>

A prevalência de asma em adultos brasileiros tem sido menos estudada quando comparada a faixas etárias inferiores.<sup>7</sup> No estudo PLATINO, a prevalência de auto relato diagnóstico médico de asma em adultos com idade superior a 40 anos, em seis capitais da América Latina, foi de 12,5%<sup>11</sup> e em São Paulo, em torno de 10,0%.<sup>11</sup> Em Florianópolis, um estudo recente, utilizando a metodologia do estudo PLATINO, mostrou uma prevalência de autorrelato de diagnóstico médico de asma de 11,0%.<sup>12</sup>

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares<sup>13</sup>, a asma é responsável por mais de 100 mil internações no SUS, sendo que em 2014 ocorreram 105 mil internações devidas à doença originando um custo de R\$ 57,2 milhões para o sistema de saúde pública do país. A partir dos programas de controle da asma e rinite alérgica e da dispensação de medicamentos de alto custo, houve significativa queda das hospitalizações por asma no período de 2006 a 2010.<sup>6</sup> A taxa média de mortalidade no país, entre 1998 e 2007, foi de 1,52/100.000 habitantes (variação, 0,85-1,72/100.000 habitantes), com estabilidade na tendência temporal desse período.<sup>13</sup>

Embora não exista cura para a asma, a grande maioria dos asmáticos pode ter sua doença controlada com as drogas e as estratégias de tratamento disponíveis. Além disto, atualmente está bastante claro que o principal objetivo do tratamento da asma é alcançar e manter o controle da doença para evitar riscos futuros, incluindo agravamento, exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos colaterais do tratamento.<sup>14</sup> Apesar dos notáveis avanços recentes na compreensão da epidemiologia da asma bem como na sua fisiopatologia e manejo terapêutico, evidências atuais sugerem que o controle da asma ainda está abaixo do ideal em muitos pacientes, especialmente naqueles com asma mais grave.<sup>15,16</sup>

Baixa adesão ao tratamento, uso incorreto dos dispositivos inalatórios, erros de diagnóstico, exposição ambiental e ocupacional à agentes, além de comorbidades são considerados como os principais fatores responsáveis pela falta de controle da asma.<sup>17</sup> Além disto, sabe-se que médicos e pacientes tendem a superestimar o controle da asma, o que pode resultar em manejo inadequado da doença.<sup>18</sup> Neffen et. al., em 2005<sup>19</sup>, mostrou que as metas da GINA na América Latina eram alcançadas somente 2,3% em adultos e 2,6% em crianças, evidenciando a dificuldade em atingir o controle e que, medidas da função pulmonar eram pouco utilizadas na avaliação do controle. Neste contexto, torna-se importante a avaliação dos instrumentos disponíveis para determinar o controle da asma.<sup>18</sup> Poucos estudos [14,15] utilizaram o coeficiente kappa para avaliar com precisão a concordância entre os questionários (ACT, ACQ) e GINA. Além disso, para classificação de controle da asma, alguns estudos, utilizam estudos retrospectivos e somente um questionário para comparar com a GINA, o que dificulta a avaliação do controle prospectivo com mais questionários, comparando-os entre si.<sup>20</sup>

## 1.2 DEFINIÇÃO DE CONTROLE DA ASMA

Entre 1989 e 1990 pesquisadores australianos<sup>21</sup>, canadenses<sup>22</sup> e britânicos<sup>23</sup> lançaram de forma independente as primeiras diretrizes para o manejo da asma. Hargreave e cols.<sup>22</sup> foram pioneiros em assinalar nas diretrizes canadenses que o objetivo do tratamento é obter e manter o controle da asma. Estes autores definiram o controle da asma utilizando sete parâmetros a serem atingidos: (1) mínimos sintomas, idealmente nenhum; (2) atividades diárias normais (escola, trabalho, exercícios, recreação); (3) necessidade de medicação de resgate não mais do que duas vezes ao dia, idealmente nenhuma; (4) fluxos respiratórios normais ou quase normais; (5) fluxos respiratórios normais após broncodilatador; (6) Variação diurna do pico de fluxo expiratório (PEF) <20%, idealmente <10%; (7) Mínimo de efeitos colaterais do tratamento. De acordo com esta definição a asma estaria controlada quando todos estes parâmetros fossem atingidos.

A definição de controle da asma proposta por Hargreave e cols.<sup>22</sup> foi posteriormente incorporada e aperfeiçoada ao longo dos anos, por diversas diretrizes nacionais e internacionais para o manejo da asma tais como a GINA<sup>24</sup>, e o Programa Nacional de Asma Educação e Prevenção (NAEPP) do *National Heart, Lung and Blood Institute* (NIH)<sup>25</sup>. Consequentemente, há cerca de 15 anos GINA<sup>1</sup> e NAEPP<sup>22</sup> vem trabalhando na definição de controle da asma. Com base nestas definições, estas duas diretrizes<sup>24,25</sup> estabeleceram os 3 níveis de controle da asma: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada.

Atualmente o controle da asma é definido como “a extensão pela qual as diversas manifestações da asma tenham sido abolidas ou reduzidas”<sup>26,27</sup>. O controle da asma é determinado pela interação entre genética do paciente, características intrínsecas da asma, tratamento, meio ambiente e fatores psicossociais.<sup>26</sup> O controle da asma tem dois domínios: o controle dos sintomas e riscos futuros.<sup>1</sup>

O controle dos sintomas é determinado por características clínicas tais como presença e frequência de sintomas diurnos e noturnos, limitações das atividades do cotidiano e necessidade de uso de medicação de resgate.<sup>1,21,22</sup> Os riscos futuros incluem desfechos que podem levar a mudanças na história natural da asma tais como: (1) prevenção da ocorrência de exacerbações; (2) perda da estabilidade do controle; (3) perda acelerada da função pulmonar; (4) os efeitos adversos dos tratamentos utilizados.<sup>1</sup>

A caracterização do controle dos sintomas atuais e dos riscos futuros, apresentados pela GINA 2014<sup>1</sup> diferem daqueles formulados na versão 2010-2012 da GINA<sup>28</sup>. Enquanto na versão mais antiga da GINA<sup>28</sup> a avaliação funcional do paciente (particularmente o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) aferido com o paciente em uso de seu tratamento diário e pré-broncodilatador) fazia parte da avaliação do controle da asma (Figura 1), na versão da GINA de 2014<sup>1</sup> a avaliação do controle da asma é baseada apenas em sintomas e uso de medicação de resgate (Figura 2).

**Figura 1. Definição dos diferentes níveis de controle da asma de acordo com a GINA 2010-2012<sup>28</sup>**

<b>Asma Controlada</b>	<b>Asma Parcialmente Controlada</b>	<b>Asma Não Controlada</b>
Avaliação preferencialmente nas últimas 4 semanas		
<b>Todos os itens abaixo</b>	<b>1 ou 2 dos itens abaixo</b>	<b>3 ou mais dos itens abaixo</b>
<b>Sintomas diurnos</b> ≤ 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana
<b>Limitação das atividades</b> Nenhuma	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer
<b>Medicação de resgate</b> ≤ 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana
<b>Sintomas Noturnos</b> Nenhum	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer
<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b> ≥ 80% do previsto	<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b> < 80% do previsto	<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b> < 80% do previsto

VEF<sub>1</sub>= volume expiratório forçado no primeiro segundo, PFE = pico de fluxo expiratório.

Pelo fato da atual recomendação da GINA<sup>1</sup> ainda não ter sido formalmente testada, ainda não é conhecido se, sem a avaliação da função pulmonar, sendo o controle da asma baseado apenas em sintomas, na forma proposta, será possível subestimar o controle da doença em pacientes com percepção pobre dos sintomas e superestimar-se em outros. Este questionamento é relevante pelo fato de a classificação de controle da asma da GINA<sup>1</sup> ser a mais frequentemente utilizada em estudos clínicos e, possivelmente na prática clínica.



**Figura 2. Definição dos diferentes níveis de controle da asma de acordo com a GINA 2014-2015<sup>1</sup>**

<b>Asma Controlada</b>	<b>Asma Parcialmente Controlada</b>	<b>Asma Não Controlada</b>
Avaliação nas últimas 4 semanas		
<b>Todos os itens abaixo</b>	<b>1 ou 2 dos itens abaixo</b>	<b>3 ou 4 dos itens abaixo</b>
<b>Sintomas diurnos</b> ≤ 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana
<b>Limitação das atividades</b> Nenhuma	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer
<b>Medicação de resgate</b> ≤ 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana
<b>Sintomas Noturnos</b> Nenhum	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer

Por outro lado, sabe-se que o controle da asma é uma medida multidimensional<sup>26</sup> e Gibson e cols.<sup>29</sup> sugerem que o controle da asma pode ter várias dimensões, incluindo controle clínico, controle da doença e de comorbidades relacionadas à asma. Esses autores<sup>26,29</sup> ainda assinalam que os sintomas percebidos pelo paciente constituem um componente importante da avaliação médica do controle da asma, e possuem um peso substancial nas classificações atuais de controle da asma. Entretanto, outros aspectos do controle da asma, tais como função pulmonar e medicação em uso também constituem a base da avaliação do controle clínico. Por outro lado, parâmetro como a medida da inflamação das vias aéreas, para avaliar o controle da atividade da doença e como preditor de exacerbações futuras, raramente é aferido. Considerando-se que a inflamação das vias aéreas mede um outro componente do controle, o qual se correlaciona mal com o controle clínico, a exclusão deste parâmetro pode resultar em interpretação errônea do sintoma e permitir o agravamento do processo patogênico.<sup>28,29</sup>

### 1.3. INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA ASMA

#### 1.3.1. Asthma Control Questionnaire – ACQ

O ACQ foi o primeiro instrumento desenvolvido para determinar de modo objetivo o controle da asma.<sup>32</sup> É considerado um instrumento simples, de fácil uso, prático, que vem sendo empregado amplamente, em todo o mundo, em diversos ensaios clínicos e também na prática médica.<sup>31</sup> O ACQ foi desenvolvido e validado para uso em adultos a partir de um levantamento realizado com 100 pneumologistas participantes de consensos internacionais e originários de 18 países, os quais escolheram as perguntas, que em suas opiniões eram as mais relevantes para o uso rotineiro na avaliação do controle da asma.<sup>32</sup> O ACQ está adaptado culturalmente para vários idiomas, inclusive para a língua portuguesa falada no Brasil.<sup>33</sup>

O ACQ consiste de um total de sete perguntas, das quais cinco envolvem sinais e sintomas mais relevantes, uma se refere ao uso de medicação de resgate e outra o valor do VEF<sub>1</sub> (pré-broncodilatador expresso em percentual do previsto). As perguntas são objetivas, autoaplicáveis e autoexplicativas, sendo 6 respondidas pelo paciente e a última completada pelo médico. O escore do ACQ é a média dos sete itens, que têm pesos iguais, sendo que as pontuações variam de zero (bem controlado) a seis (extremamente mal controlado). O ACQ foi medido e apresentou dois pontos de corte para discriminar asma controlada de não controlada: sendo o escore de até 0.75 para asma controlada e acima de 1,50 para asma não controlada.<sup>34</sup>

#### 1.3.2. Asthma Control Test – ACT

Outro instrumento validado e responsivo desenvolvido para avaliar o controle da asma é o *Asthma Control Test*<sup>TM</sup> ou Teste de Controle da Asma – ACT.<sup>35</sup> Não requer espirometria, sendo portanto mais simples e rápido de aplicar comparado ao ACQ. O ACT apresenta cinco questões que avaliam sinais, sintomas, e uso de medicação de resgate no período do mês precedente. O resultado final, ou escore total, do teste está entre 5 e 25 pontos e cada questão apresenta uma escala de resposta, cuja pontuação varia entre um e cinco.<sup>35</sup>

O objetivo é atingir 25 pontos, que significam o controle total ou remissão clínica dos sintomas da asma. Um escore entre 20 e 24 pontos

indica um controle adequado e, abaixo de 20, significa asma não controlada.<sup>35</sup> O ACT é responsivo às intervenções terapêuticas<sup>35</sup> e é útil para monitorar o controle da asma ao longo do tempo, porque gera uma pontuação que pode ser comparada com outros dados.<sup>36</sup>

#### **1.4. CONTROLE DA ASMA E A INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS**

A inflamação nas vias aéreas está associada à limitação ao fluxo de ar<sup>37</sup> e à gravidade da asma<sup>38</sup>, podendo ser eosinofílica ou não-eosinofílica<sup>39</sup>.

Métodos para avaliação direta da inflamação das vias aéreas raramente são empregados fora dos centros de pesquisa. Estes métodos incluem a broncofibroscopia para obtenção do lavado broncoalveolar e/ou espécimes de tecido brônquico<sup>40</sup>, e técnicas menos invasivas como o exame de celularidade do escarro induzido (EI)<sup>41,42,40</sup>, a medida do óxido nítrico no ar exalado (eNO)<sup>43,41,42</sup>, e a análise do ar exalado<sup>45,46</sup>. Existem evidências consistentes<sup>47</sup> que demonstram ser, o escarro induzido, o método mais abrangente para examinar a inflamação das vias aéreas<sup>48</sup>, de forma não invasiva, por suas propriedades: confiabilidade, reprodutibilidade e responsividade<sup>49</sup>. 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.<sup>48</sup>

Considera-se como escarro eosinofílico aquele com um percentual de eosinófilos no escarro  $\geq 3\%$ <sup>41</sup>. Cerca de 70% dos asmáticos sem tratamento com corticoide e aproximadamente 50% daqueles fazendo uso de corticoide, com asma sintomática, têm uma contagem de eosinófilos no escarro acima dos valores normais.<sup>41</sup> Além disso, o emprego do escarro induzido para guiar o tratamento da asma tem se mostrado útil na redução das exacerbações, principalmente aquelas de natureza eosinofílica, em pacientes com asma moderada a grave.<sup>48,49</sup>

Neste sentido, o escarro induzido foi considerado como o padrão áureo da medida direta e não invasiva da inflamação das vias aéreas (GINA 2010-2012)<sup>28</sup>, porém os custos envolvidos na sua avaliação têm minimizado seu uso na prática clínica diária.<sup>27</sup>

Sobre a celularidade do escarro induzido, as características inflamatórias ou fenótipo inflamatórios celulares, a maioria dos asmáticos apresenta inflamação eosinofílica que responde ao tratamento de manutenção preconizado com corticoide inalado.<sup>50</sup> Quando o padrão

inflamatório apresenta predomínio neutrofílico, Green et al. demonstraram menor resposta ao corticoesteróide inalado e, como alguns outros autores, discutem o conceito de que a asma ultrapassa o envolvimento das vias aéreas, constituindo uma doença sistêmica, pois a resposta reduzida ao corticoesteróide é multifatorial.<sup>51</sup>

Sobre a asma não eosinofílica, uma subdivisão em padrão neutrofílico e paucigranulocítico (sem eosinofilia e sem neutrofilia) é sugerida para asmáticos com escarro de característica não eosinofílica.<sup>52</sup> A neutrofilia está relacionada a infecções agudas ou crônicas, tabagismo, poluição ambiental, antígenos ocupacionais e obesidade, já o escarro paucigranulocítico, está relacionada asma controlada ou intermitente.<sup>53</sup>

A causa da inflamação neutrofílica na asma é incerta sendo que vários estudos tentaram demonstrar a presença do processo neutrofílico na inflamação das vias aéreas na exacerbação e no estado da asma, embora o processo fisiopatológico permaneça indeterminado.<sup>54,55</sup> Já alguns estudos apontam para asma grave, quando o escarro apresenta uma contagem entre 60-65% de neutrófilos<sup>56</sup> e que a contagem aumentada de neutrófilos no escarro estão associadas a valores baixos de VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador. Este achado suporta à hipótese de que a inflamação neutrofílica das vias aéreas tem papel importante na perda progressiva de função pulmonar.<sup>57</sup>

Segundo o estudo SARP coorte (*Severe Asthma Research Program*)<sup>58</sup>, através da citologia do escarro induzido, pode-se associar asma grave a outro fenótipo, o eosinofílico e neutrofílico combinados (misto), cuja inflamação está associada a uma pior função pulmonar, maior presença de sintomas e menor controle da doença.

#### **1.4.1. Instrumentos para avaliação do controle da asma utilizando o parâmetro inflamatório das vias aéreas**

##### **1.4.1.1. Asthma Control Scoring System - ACSS**

Diferentemente das diretrizes, o ACSS<sup>59</sup> inclui a medida da inflamação das vias aéreas através do escarro induzido. Com o intuito de avaliar o controle mais abrangente da asma, Louis-Phillipe Boulet e colaboradores (2007)<sup>59</sup> desenvolveram e validaram o “ACSS – *Asthma Control Scoring System*”. Baseado nos critérios e seguindo diretrizes da GINA 2007<sup>22</sup>, esse questionário avalia também sintomas, atividade física, medicação de resgate e VEF<sub>1</sub> e/ou PFE e foi traduzido para a língua portuguesa falada no Brasil recentemente.<sup>60</sup>

Por ser preenchido pelo entrevistador (um profissional da área da saúde) e, por incluir o componente controle da inflamação das vias aéreas, o ACSS diferencia-se dos ACQ, ACT e da GINA. O ACSS está subdividido em três domínios: clínico, fisiológico e inflamatório. O domínio clínico consiste de perguntas sobre a semana precedente que aborda: sintomas diurnos e noturnos, utilização de beta-2-agonista e limitação de atividades. O domínio fisiológico aborda a função pulmonar, através da análise do VEF<sub>1</sub> e/ou PFE. O domínio inflamatório consiste na análise da presença e grau de eosinofilia observada na análise do escarro induzido. Os domínios são pontuados em porcentagem gerando um escore total de 0 a 100%. Um escore de 100% indica controle total da asma, 80 a 99% indica controle adequado, 60 a 79% indica um controle pobre, 40 a 59% revela controle muito pobre e pontuação inferior a 40% é considerada como ausência de controle da asma. O ACSS permite a comparação e a avaliação da resposta ao tratamento da asma de uma forma mais completa que o ACT e o ACQ por incluir a análise de componentes clínico, funcional e inflamatório.<sup>59</sup>



## 2. JUSTIFICATIVAS

Mudanças radicais na definição e no tratamento da asma foram testemunhadas nas últimas décadas. Desde então, os asmáticos obtiveram melhor evolução nos índices de mortalidade. Entretanto, ainda pode ser verificada a necessidade de serviços de emergências e ocorrências de internações.<sup>5</sup>

A GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>1</sup> incentiva o manejo no controle da asma. Entretanto, ainda se reconhece que a subutilização da medicação é um dos principais fatores relacionados à ausência de controle da asma. Estudos confirmam este fato, inclusive com aumento da mortalidade no estado de São Paulo relacionado ao subtratamento.<sup>61</sup> Essa falta de controle da asma sobrecarrega o sistema de saúde do país, atingindo valores de R\$ 99 milhões de custo com hospitalizações.<sup>13</sup> Outros estudos, tanto na América Latina quanto na Europa, mostram taxas de controle que atingem somente 2,6% e 5% dos asmáticos.<sup>62,63,54</sup>

Neste cenário, quanto aos aspectos relativos ao controle, provavelmente existam fatores característicos da própria doença e mecanismos que, até o momento são parcialmente compreendidos<sup>64</sup> e sequer são utilizados como critérios.

Como foi explanado anteriormente, por décadas o controle da asma foi definido a partir dos sintomas, mas observou-se percepções errôneas quanto a isto e<sup>62</sup>, mesmo atualmente, ainda há dificuldade na utilização de uma única definição de controle da asma.

Estudos mais recentes identificam que vários aspectos estão relacionados a falta de controle da asma, os quais devem ser levados em consideração, tais como a gravidade, refratariedade, características inflamatórias peculiares da doença, função pulmonar, limitação na estratégia do tratamento e fator de adesão à medicação.<sup>62,63</sup> Todos esses desafios ainda estão presentes para os profissionais envolvidos no manejo dos asmáticos.

Para auxiliar nesta questão, a GINA<sup>1</sup> apresenta uma classificação do nível de controle de asma, sendo a mais amplamente reconhecida e recomendada universalmente, ainda que não validada. Contudo, nas suas últimas versões (2014-2015)<sup>1</sup>, o item objetivo que avaliava função pulmonar foi excluído. Talvez a consequência de depender exclusivamente de sintomas para avaliar o controle da asma, sem a realização de espirometria ou pico de fluxo expiratório (PEF), pode não estar sendo completamente compreendida.

Assim, procura-se quantificar as diferenças na classificação de controle utilizando-se as diversas ferramentas validadas para medição do

controle da asma (questionários ACQ<sup>32</sup>, ACT<sup>35</sup> e ACSS<sup>59</sup>), os critérios de controle da asma da GINA 2010-2012 e a nova versão<sup>1</sup> 2014-2015, que exclui a espirometria. Com isso, avaliar o desempenho dos critérios de controle da asma quando a espirometria é omitida no contexto.

Diante do exposto, este estudo foi realizado para responder à seguinte questão: Os critérios da GINA<sup>1</sup> 2014-2015, que excluem a função pulmonar, são válidos para avaliar o controle da asma?



### **3. HIPÓTESES**

O presente estudo fundamenta-se nas seguintes hipóteses:

#### **3.1. HIPÓTESE NULA (H<sub>0</sub>):**

H<sub>0</sub> = A GINA 2014-2015 não é válida para avaliar o controle da asma;

#### **3.2. HIPÓTESE ALTERNATIVA (H<sub>1</sub>):**

H<sub>1</sub> = A GINA 2014-2015 é válida para avaliar o controle da asma.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GERAL**

Validar os critérios da Iniciativa Global para a Asma (GINA 2014-2015) para o controle da asma.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar a concordância entre os critérios de controle da asma da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015;
2. Estimar a prevalência dos fenótipos inflamatórios (eosinofílico, neutrofílico e paucigranulocítico) nos diferentes graus de controle da asma, aferidos pelos critérios da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015;
3. Determinar a concordância entre os níveis de controle da asma propostos pela GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015 e as escalas de controle ACQ, ACT e ACSS.



## 5. MÉTODOS

### 5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, com única visita para avaliação sempre no período matutino, entre agosto/2012 e fevereiro/2015.

As avaliações foram executadas sistematicamente na ordem apresentada abaixo para todos os participantes:

- Após o esclarecimento sobre os objetivos e métodos do estudo, houve a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a participação do estudo (Apêndice A);

- Aplicação de uma ficha clínica (Apêndice B) incluindo informações:

- Demográficas
- Escolaridade
- Histórico da asma incluindo a duração
- Histórico de tabagismo
- Histórico Médico incluindo informações de comorbidades
- Histórico ocupacional
- Medicação atual para a asma e outras medicações em uso

- Aplicação das classificações da GINA e de Questionários (sempre na mesma ordem)

- Classificação quanto ao controle da asma (GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015). (ANEXO 2 e 3 respectivamente)
- Teste de Controle da Asma (ACT) (ANEXO 4)
- Questionário de Controle da Asma (ACQ) (ANEXO 5)
- Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma (ACSS) (ANEXO 6)

- Exames

- Espirometria em uso de medicação controladora (LABA pré broncodilatador e pós broncodilatador)
- Coleta do escarro induzido

### 5.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no NUPAIVA, localizado no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os pacientes foram selecionados para participar do estudo, entre

agosto/2012 e fevereiro/2015, no laboratório do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) e em uma Clínica de Medicina Respiratória (Respirar – Centro de Medicina Respiratória).

### **5.3. ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos vigentes para pesquisa em seres humanos e, faz parte de uma linha de pesquisa do grupo: Doenças do adulto: investigação de aspectos clínicos e epidemiológicos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – UFSC. Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), com certificado no 766 (Processo: 766 e FR: 338488), emitido em 31/05/2010 (ANEXO 1). Todos os participantes do estudo forneceram e assinaram o consentimento livre informado (APÊNDICE A).

### **5.4. PARTICIPANTES**

#### **5.4.1. Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão abrangiam pacientes asmáticos com idade superior a 18 anos, capazes de fornecer consentimento informado e que estivessem em tratamento medicamentoso para asma, com qualquer nível de controle da asma (GINA 2012 e GINA 2015). Os pacientes ainda deveriam apresentar:

- a. Confirmação objetiva do diagnóstico de asma, há mais de seis meses, pela limitação reversível ao fluxo de ar (aumento de VEF<sub>1</sub> >15% após a inalação de BD de curta duração) nos participantes com um VEF<sub>1</sub> <70% do previsto ou VEF<sub>1</sub>/CVF < 70%, ou por HRVA à metacolina (PC20 < 8mg/ml) quando de um VEF<sub>1</sub> > 70% do previsto;
- b. Sem infecção respiratória nas últimas quatro semanas;
- c. Sem exacerbação da asma nos últimos três meses e;
- d. Ser não fumante ou ex-fumante, por no mínimo um ano, com carga tabágica inferior a 10 maços/ano.
- e. Ser capaz de produzir escarro.

### 5.4.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentassem outras doenças pulmonares conhecidas (ex.: bronquite crônica, enfisema pulmonar, bronquiectasias, etc.), outras doenças graves cujo tratamento pudesse confundir os resultados (ex.: bloqueadores-adrenérgicos), grávidas ou em amamentação e que estivessem participando de qualquer outro estudo científico.

## 5.5. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E DEFINIÇÕES DO ESTUDO

Participantes que preencheram os critérios de inclusão e não tinham nenhum dos critérios de exclusão foram convidados a participar do projeto de pesquisa.

### 5.5.1. Teste cutâneo

Foi considerado atópico o participante que apresentasse um (ou mais testes cutâneos) com um diâmetro de endureção 3 mm superior ao do resultado do controle negativo.<sup>64</sup> O teste cutâneo de alergia foi realizado pela técnica de puntura modificada usando 14 extratos alergênicos inalatórios comuns. A medição foi feita após 15 minutos, registrando o diâmetro médio da circunferência em milímetros.

### 5.5.2. Função Pulmonar

A espirometria pré e pós-broncodilatador foi realizada de acordo com as especificações da *American Thoracic Society*<sup>65</sup> utilizando-se um espirômetro computadorizado (*Koko Spirometer*, PDS Instrumentation, Louisville, USA). Foi registrado como VEF<sub>1</sub> basal o melhor entre três valores reprodutíveis e com amplitude inferior a 5%. Os valores de referência utilizados foram de Crapo *et al.*<sup>66</sup>

### 5.5.3. Escarro Induzido

Indução do escarro foi utilizada para determinação dos componentes inflamatórios das vias aéreas inferiores medida pela celularidade total e diferencial no escarro induzido.

A indução e o exame do escarro foram realizados de acordo com o protocolo previamente descrito por Pizzichini *et al.* (1996)<sup>41</sup>. Em

síntese, o procedimento foi iniciado após uma espirometria pré e pós-broncodilatadora para obtenção dos valores basais.

A indução do escarro envolveu inalação de um aerossol de solução salina hipertônica (3, 4 e 5%), produzido por um nebulizador ultra-sônico *Fisoneb* (*Canadian Medical Products, Ltd.*, Markham, Ontario). A inalação do aerossol foi mantida por sete minutos com solução salina a 3% e após foram instruídos a tossir e depositar o escarro em um recipiente estéril, seguida pela mensuração do VEF<sub>1</sub>. Esse procedimento foi consecutivamente repetido, aumentando-se a concentração da solução a cada sete minutos. Após cada período de inalação, o VEF<sub>1</sub> foi medido para garantir a segurança do teste, sendo que a concentração da solução salina não era aumentada caso uma queda do VEF<sub>1</sub>  $\geq$  10% em relação ao valor basal. A inalação continuava até completar 21 minutos ou até que ocorresse uma queda do VEF<sub>1</sub> igual ou superior a 20%. Os pacientes que apresentassem VEF<sub>1</sub> < 50% do previsto e/ou VEF<sub>1</sub> < 1,00L no pós-broncodilatador, eram submetidos, por motivo de segurança, utilizando solução salina a 0,9%. Os critérios de interrupção do procedimento foram os mesmos para todos os pacientes, que apresentassem queda superior a 20% do VEF<sub>1</sub>.

Na coleta há contaminação com saliva, a qual é rica em células escamosas e bactérias da orofaringe. Para minimizar a contaminação, recomenda-se ao paciente lavar a boca com água e assoar o nariz antes de cada etapa da indução.

Para assegurar a viabilidade da amostra, esta foi processada dentro de duas horas após sua coletada e conservada a 4 a 8° C e o processamento do escarro foi realizado, conforme protocolo de Pizzichini *et al.*<sup>41</sup> Para separar o escarro da saliva, o material foi selecionado a olho nu ou, se necessário, sob visualização através de um microscópio invertido, utilizando um fórceps de 115  $\mu$ m. O escarro selecionado foi colocado em um tubo de poliestireno de 15 ml e tratada com quatro vezes o seu volume de ditiotreitól (DTT) a 0,1% (*Sputalysin* 10%; Calbiochem Corp., San Diego, CA). O tubo de poliestireno foi então colocado em um agitador de mesa (*Dade Tube Rocker*; Baxter Diagnostics Corporation, Miami, EUA) e agitado por 15 minutos. Foi adicionada solução salina tamponada em fosfato de Dulbecco (D-PBS) em quantidade correspondente a quatro vezes o volume inicial de escarro selecionado para sustar o efeito do DTT sobre a suspensão de células. Para remover os restos celulares e o muco não dissolvido, a suspensão resultante foi filtrada em um filtro de náilon com micro poros de 48 $\mu$ m (*BBS Thompson*, Scarborough, Ontario). Após estes procedimentos, a contagem celular total de leucócitos foi realizada e as células escamosas foram excluídas



com um hemocítômetro de Neubauer modificado. Por meio do método de exclusão pelo trypan blue (as células mortas aparecem em azul) a viabilidade celular foi determinada. Em recipientes para uma citocentrífuga *Shandon III* (Shandon Southern Instruments, Sewickley, PA) sessenta a oitenta microlitros da suspensão ( $1.0 \times 10^6$  /ml) foram colocados. Foram preparadas quatro citospinas codificadas a 450 rpm por 6 minutos. As citospinas foram coradas pelo corante de Giemsa para a contagem diferencial de células depois de secas ao ar livre, sendo que 400 células não escamosas foram contadas na lâmina de melhor qualidade.

Após o processamento, considera-se adequada a amostra que contiver uma contaminação com células escamosas inferior a 20%, viabilidade celular superior a 50% e possibilidade de analisar pelo menos 400 células.

O resultado da análise do escarro foi conhecido somente após o final do estudo e, para este estudo, em relação ao fenótipo inflamatório (celular) no escarro induzido, foram utilizados os seguintes valores:

1. Eosinofilia no escarro, caracterizando inflamação eosinofílica, foi considerada presente se a proporção de eosinófilos fosse  $\geq 3\%$ ;<sup>41</sup>
2. Neutrofilia no escarro, caracterizando inflamação neutrofílica, foi caracterizada se a proporção de neutrófilos estivesse  $\geq 64\%$ <sup>67</sup> e;
3. Paucigranulocítico, caracterizando escarro sem marcadores inflamatórios, quando a proporção de eosinófilos e neutrófilos apresentassem  $<3\%$  e  $< 64\%$ , respectivamente.<sup>67</sup>

#### **5.5.4. Avaliação do controle da asma pelos critérios da GINA 2010-2012:**

A fim de verificar o controle da asma, os critérios da GINA 2012<sup>86</sup> e GINA 2014-2015<sup>1</sup> foram avaliados.

E, de acordo com a GINA 2010-2012<sup>28</sup>, a asma foi considerada controlada se apresentasse todos os critérios a seguir:

- sintomas diurnos ausentes ou presentes em uma frequência  $\leq 2$  vezes por semana;
- ausência de limitação às atividades;
- ausência de sintomas noturnos;
- necessidade de medicação de resgate  $\leq 2$  vezes por semana e;

- $VEF1 \geq 80\%$  do previsto ou do melhor prévio (se conhecido).

A asma parcialmente controlada foi definida pela presença de qualquer um dos achados a seguir, ou no máximo, dois deles:

- sintomas diurnos  $> 2$  vezes por semana;
- qualquer limitação às atividades;
- qualquer sintoma noturno;
- necessidade de medicação de resgate  $> 2$  vezes por semana e;
- $VEF1 < 80\%$  do previsto ou do melhor prévio (se conhecido).

A asma estará não controlada quando apresentar 3 ou mais dos achados citados.

### **5.5.5. Avaliação do controle da asma pelos critérios da GINA 2014-2015**

Na GINA 2014-2015<sup>1</sup> a definição de controle foi modificada, excluindo-se a prova de função pulmonar, através da espirometria. Portanto, agora a asma foi considerada controlada se apresentasse todos os critérios a seguir:

- sintomas diurnos ausentes ou presentes em uma frequência  $\leq 2$  vezes por semana;
- ausência de limitação às atividades;
- ausência de sintomas noturnos;
- necessidade de medicação de resgate  $\leq 2$  vezes por semana.

E, a asma parcialmente controlada foi definida pela presença de qualquer um dos achados a seguir, ou no máximo, dois deles:

- sintomas diurnos  $> 2$  vezes por semana;
- qualquer limitação às atividades;
- qualquer sintoma noturno;
- necessidade de medicação de resgate  $> 2$  vezes por semana.

A asma estará não controlada quando apresentar 3 ou 4 dos achados citados.

### **5.5.6. Avaliação do controle da asma pelo ACT**

O *Asthma Control Test*<sup>TM</sup> ou Teste de Controle da Asma – ACT<sup>35</sup> é utilizado para avaliação do controle da asma no último mês (30 dias

precedentes a avaliação). É de utilização mais simples e rápida que o ACQ, pois além de ser apenas 5 questões sobre os sinais, sintomas e uso de medicamento, não necessita de espirometria.<sup>68</sup>

O participante do estudo foi orientado a responder as questões, pois trata-se de um questionário autoaplicável e que suas respostas fossem referentes às últimas quatro semanas.

Quando se atinge 25 pontos, significa o controle total ou remissão clínica dos sintomas da asma. A pontuação entre 20 e 24 pontos indica um controle adequado e abaixo de 20 significa asma mal controlada.

### **5.5.7. Avaliação do controle da asma pelo ACQ7**

O ACQ tem por objetivo avaliar o controle da asma na semana anterior à avaliação.<sup>32</sup> Os participantes preencheram as seis perguntas, sendo que cinco envolvem sinais e sintomas mais relevantes, uma se refere ao uso de medicação de resgate e a última pontua o valor pré-broncodilatador do volume expirado forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) expresso em percentual do previsto, que foi preenchida pelo pesquisador. Todos os participantes foram orientados a preencherem as questões referentes ao período dos 7 dias anteriores.

### **5.5.8. Avaliação do controle da asma pelo ACSS**

O *Asthma Control Scoring System* - ACSS<sup>59</sup> avalia sintomas atividade física, medicação de resgate, VEF<sub>1</sub> e/ou PFE, e a medida da inflamação das vias aéreas através do escarro induzido.

O ACSS foi preenchido pelo entrevistador e para o preenchimento do domínio fisiológico foi utilizado o parâmetro VEF<sub>1</sub>. Portanto não foram utilizadas as opções com o PFE (medida do PFE no dia e variabilidade). Posteriormente, foi utilizado a porcentagem de eosinofilia no escarro induzido.

## **5.6. TAMANHO DA AMOSTRA**

O tamanho da amostra foi calculado conforme sugerido por Cantor<sup>69</sup>, usando como parâmetro o cálculo da concordância entre Gina 2010-2012 e GINA 2014 por meio do *Kappa*, para um nível  $\alpha$  de 0,05 e  $\beta$  de 0,8. Como dados semelhantes não estão disponíveis na literatura foi utilizado o valor máximo de variância para as possíveis proporções de

cada parâmetro e de *Kappa*. Este cálculo resultou em uma amostra de 165 sujeitos. Levando em conta possíveis perdas por insucesso no exame do escarro, estimou-se que uma amostra de 175 sujeitos seria suficiente para cobrir 5,0% das perdas.

## 5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis de distribuição normal estão sumarizadas como média e desvio padrão, e aquelas de distribuição não normal (exemplo eosinófilos) estão sumarizadas como mediana 5-95% percentil. Variáveis categóricas estão apresentadas como percentuais. Correlações entre variáveis foram estimadas pelo Coeficiente de correlação de *Pearson* ou *Spearman*. A concordância entre os componentes da GINA 2010-2012 e 2014-2015, bem como os componentes dos questionários foram calculados através do *Kappa* e a interpretação dos resultados foi baseada nos pontos de corte propostos por Landis e Koch<sup>70</sup> ( $< 0.00$  = 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). Diferenças entre as médias de três ou mais grupos foi analisada por ANOVA e *post hoc* teste de Bonferroni ajustado para múltiplas comparações. Foram considerados significativos os valores de *p* inferiores a 0.05.

Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS-*Statistical Package for the Social Science* para Windows, versão 20,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## 6. RESULTADOS

De um total de 178 indivíduos incluídos no estudo 173 (97.2%) produziram escarro após indução e foram incluídos na análise. A Tabela 1 descreve as características clínicas e funcionais dos participantes do estudo. A maioria da amostra estudada foi composta por asmáticos do gênero feminino, atópicos, não tabagistas, com IMC normal ou sobrepeso. Cerca de metade dos participantes [(n=87(50,3%)] estavam usando doses médias (equivalência em budesonida >400–800µg/dia) enquanto que os demais 38,7% (n=67) e 11% (n=19), respectivamente estavam usando doses baixas (equivalência em budesonida 200–400µg/dia) ou elevadas (equivalência em budesonida >800µg/dia) de CI.

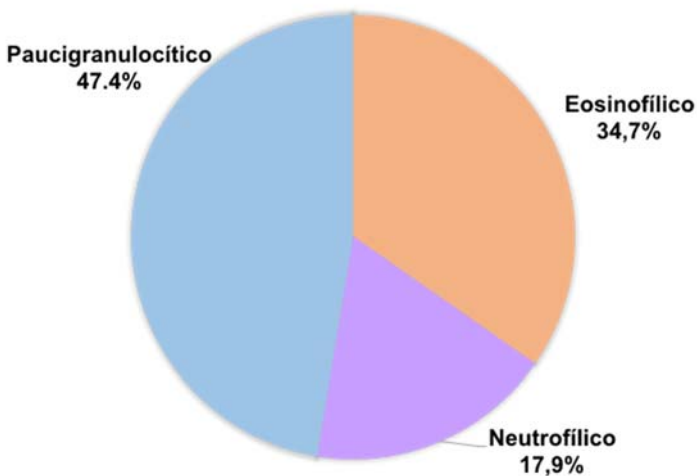
**Tabela 1. Características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes do estudo (n=178)**

<b>Característica</b>	<b>n = 173</b>
<b>Idade, anos*</b>	45.7 (17-73)
<b>Gênero, feminino</b>	119 (68,8)
<b>Atopia, n (%)</b>	127/158 (79,9)
<b>Índice de massa corporal m<sup>2</sup>/kg</b>	
<25	68 (39,3)
25-29	65 (37,6)
≥ 30	40 (23,1)
<b>Nunca fumaram, n (%)</b>	151 (87,3)
<b>Asma de início tardio, n (%)**</b>	74 (42,8)
<b>Duração da asma ≥ 20 anos, n (%)</b>	113 (65,3)
<b>Dose de CI, µg/d***</b>	716 (200-2400)
<b>Em uso de LABA</b>	166 (96%)
<b>VEF<sub>1</sub>, % do previsto†</b>	79.1 (76,5–81,7)
<b>CVF, % do previsto†</b>	96.4 (94,1–98,9)
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF†</b>	0.68 (66,4–67,9)

Os dados de distribuição normal estão expressos como média e Intervalo de Confiança (IC) de 95%, exceto quando especificado de outra forma. Variáveis dicotomas estão expressas como percentuais. \* média (mínimo-máximo). Atopia significa um ou mais testes de alergia cutânea por punção positivo, com um halo 3 mm maior do que o controle negativo. \*\*Início tardio = início dos sintomas da asma em idade  $\geq 18$  anos. CI = corticoide inalado. \*\*\* Dose equivalente em budesonida, por dia expressa em média (mínimo-máximo). LABA = broncodilatador de ação prolongada (salmeterol ou formoterol). VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF = capacidade vital forçada. † Os valores previstos para VEF<sub>1</sub> e CVF são os de Crapo et al.<sup>(66)</sup>, e foram obtidos em uso de medicação controladora, pré broncodilatador.

As características inflamatórias dos indivíduos, avaliadas pela celularidade do escarro induzido estão ilustradas na Gráfico 1.

**Gráfico 1. Distribuição do fenótipo celular no escarro induzido da amostra estuda.**



## 6.1. CONCORDÂNCIA ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE CONTROLE DA ASMA PELOS CRITÉRIOS DA GINA 2010-2012 COM AQUELES DA GINA 2014-2015.

A diferença na classificação de controle da asma pelos dois critérios foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) mas a concordância entre estes critérios, medida pelo *Kappa* estatístico, foi substancial (Tabela 2). A concordância entre os dois instrumentos também foi examinada para cada nível de controle isoladamente (Tabelas 3 a 5). Os resultados mostram concordância substancial para a AC, concordância moderada para a APC e concordância quase perfeita para a ANC.

**Tabela 2. Concordância global entre a classificação de controle pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015.**

		<u>GINA 2014-2015</u>			
		AC	APC	ANC	Total
<u>GINA 2010-2012</u>	AC	49	0	0	49
	APC	19	41	0	60
	ANC	0	12	52	64
	Total	68	53	52	173

$Kappa = 0,73$   $p < 0,001$

AC = asma controlada, APC = asma parcialmente controlada, ANC = asma não controlada

Interpretação do *Kappa* =  $< 0,00$  = 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).<sup>70</sup>

**Tabela 3. Concordância entre a classificação de asma controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015.**

		<u>AC-GINA 2014-2015</u>		
		SIM	NÃO	Total
<u>AC-GINA 2010-2012</u>	SIM	49	0	49
	NÃO	19	105	124
	Total	68	105	173

$Kappa = 0,76$   $p < 0,001$

AC = asma controlada, APC = asma parcialmente controlada, ANC = asma não controlada

**Tabela 4. Concordância entre a classificação de asma parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015.**

		<u>APC-GINA 2014-2015</u>		
		SIM	NÃO	Total
<u>APC-GINA 2010-2012</u>	SIM	41	19	60
	NÃO	12	101	113
Total		53	120	173

$Kappa = 0,59$   $p < 0,001$

AC = asma controlada, APC = asma parcialmente controlada, ANC = asma não controlada

**Tabela 5. Concordância entre a classificação de asma não controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 com os critérios da GINA de 2014-2015.**

		<u>ANC-GINA 2014-2015</u>		
		SIM	NÃO	Total
<u>ANC-GINA 2010-2012</u>	SIM	52	12	64
	NÃO	0	109	109
Total		53	121	173

$Kappa = 0,84$   $p < 0,001$

AC = asma controlada, APC = asma parcialmente controlada, ANC = asma não controlada

## **6.2. DESEMPENHO DOS CRITÉRIOS DE CONTROLE DA GINA 2014-2015 NA DETERMINAÇÃO DO CONTROLE DA ASMA.**

Os resultados da avaliação do desempenho dos critérios de controle da GINA 2014 usando aqueles da GINA 2010-2012 como teste padrão estão descritos nas Tabelas 6 a 9. Para a AC os critérios de controle da GINA 2014 apresentaram excelentes sensibilidade e valor preditivo negativo. O desempenho para identificar APC foi inferior, mostrando uma sensibilidade de 68,3% e especificidade de 89,4% com VPN (0,84) melhor que o VPP (0,77).



**Tabela 6. Estimativa do desempenho dos critérios da GINA 2014-2015 para determinar asma controlada comparadas ao teste padrão (GINA de 2010-2012).**

		<u>GINA 2010-2012</u>		
		AC+	AC -	Total
<u>GINA 2014-2015</u>	AC +	49	19	68
	AC -	0	105	105
	Total	49	124	173

**Estimativas e IC de 95%**

**Sensibilidade: 99,0 (91,1- 99,9)%**

**Especificidade: 84,4 (77,0 – 89,70)%**

**VPP: 0,72 (0,60 – 0,81)**

**VPN: 0,99 (0,96 – 1,0)**

**RP+: 6,3 (4,2 – 9,5)**

**RP-: 0,01 (0,001 – 0,19)**

VPP=valor preditivo positivo; RP+=razão de probabilidade positiva;

VPN=valor preditivo negativo e RP-=razão de probabilidade negativa.

**Tabela 7. Estimativa do desempenho dos critérios da GINA 2014-2015 para determinar asma parcialmente controlada comparadas ao teste padrão (GINA de 2010-2012).**

		<u>GINA 2010-2012</u>		
		APC+	APC -	Total
<u>GINA 2014-2015</u>	APC +	41	12	53
	APC -	19	101	120
	Total	60	113	173

**Estimativas e IC de 95%**

**Sensibilidade: 68,3 (55,8 – 78,7)%**

**Especificidade: 89,4 (82,4-93,8)%**

**VPP: 0,77 (0,64 – 0,86)**

**VPN: 0,84 (0,77 – 0,90)**

**RP+: 6,43 (3,7 – 11,3)**

**RP-: 0,35 (0,24 – 0,52)**

VPP=valor preditivo positivo; RP+=razão de probabilidade positiva;

VPN=valor preditivo negativo e RP-=razão de probabilidade negativa.

O melhor desempenho foi observado para identificar ANC com elevadas sensibilidade (80,1%) e especificidade (99,5%), excelentes VPP e VPN (0,99 e 0,90; respectivamente) e LR+ a despeito do largo intervalo de confiança [177,7 (11,1 – 2830)].

**Tabela 8. Estimativa do desempenho dos critérios da GINA 2014-2015 para determinar asma não controlada comparadas ao teste padrão (GINA de 2010-2012).**

		<u>GINA 2010-2012</u>		
		ANC+	ANC -	Total
<u>GINA 2014-2015</u>	ANC +	52	0	52
	ANC -	12	109	121
	Total	64	109	173

**Estimativas e IC de 95%**

Sensibilidade: 80,1 (69,6 – 88,5)%

Especificidade: 99,5 (95,8 – 100)%

VPP: 0,99 (0,92 – 0,99)

VPN: 0,90 (0,83 – 0,94)

RP+: 177,7 (11,1 – 2830)

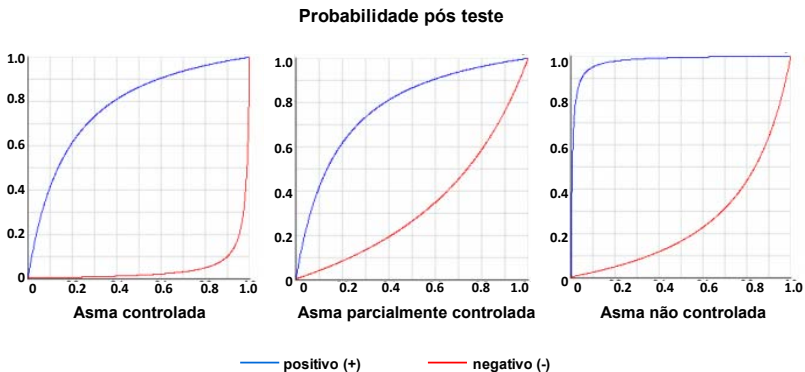
RP-: 0,19 (0,12 – 0,31)

VPP=valor preditivo positivo; RP+=razão de probabilidade positiva;

VPN=valor preditivo negativo e RP-=razão de probabilidade negativa.

O Gráfico 2 ilustra as diferenças na forma da curva de probabilidade pós teste dos três níveis de controle da asma conforme os critérios da GINA 2014-2015 comparados ao teste padrão.

**Gráfico 2. Probabilidade pós teste positivo e negativo para os diferentes níveis de controle da asma de acordo com a GINA 2014-2015 comparada ao teste padrão.**



### **6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E CONTROLE DE SINTOMAS DOS PARTICIPANTES DISTRIBUÍDOS DE ACORDO COM O NÍVEL DE CONTROLE DA ASMA PELOS CRITÉRIOS DA GINA 2010-2012 COM AQUELES DA GINA 2014-2015.**

Apesar da substancial concordância entre os critérios de controle da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015, possíveis discrepâncias entre as duas classificações foram investigadas reagrupando os 173 indivíduos do estudo descrito a seguir. Os indivíduos classificados como controlados (n=49) ou parcialmente controlados (n=41) tanto pelos critérios da GINA 2010-2012 como pelos critérios da GINA 2014-2015 foram denominados de asma controlada concordante (AC-C) e asma parcialmente controlada concordante (APC-C), respectivamente.

Da mesma forma, os indivíduos classificados como asma parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 e como asma controlada pelos critérios da GINA de 2014 (n=19) foram denominados de asma controlada discordante (AC-D). Aqueles classificados como asma não controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 e como asma parcialmente controlada pelos critérios da GINA 2014-2015 (n=12) foram denominados de asma parcialmente controlada discordante (APC-D). Não houve discordância entre os critérios de controle da GINA de 2010-2014 e GINA 2014-2015 quanto à presença de asma não controlada (ANC).

Apesar da tendência ao aumento da idade entre participantes com AC-C, AC-NC, APC-C, APC-NC e ANC, não houve diferenças significativas nas características clínicas dos diferentes grupos. As diferenças na função pulmonar entre os grupos foram significativas refletindo o nível de controle de cada grupo. Como esperado indivíduos com AC-C, diferiram significativamente dos indivíduos com AC-D em todos os valores espirométricos. As diferenças significativas observadas no controle dos sintomas, reflete a definição de controle da GINA tanto de 2010-2012 como de 2014-2015. É interessante observar que 92,3% dos indivíduos com ANC tinham despertares noturnos em comparação com apenas 29,3% e 33,3% daqueles com APC-C e APC-D, respectivamente (Tabela 9).



Tabela 9. Características clínicas e funcionais dos pacientes, de acordo com o nível de controle da asma baseado nos critérios da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015.

Características	AC-Concordante n = 49	AC-Discordante n = 19	APC-Concordante n = 41	APC-Discordante n = 12	ANC n = 52	p
<b>Características clínicas</b>						
Idade, anos*	40,5 (18-73)	46,6 (23-66)	47,0 (22-72)	50,4 (32-67)	48,5 (18-69)	0,059 <sup>d</sup>
Sexo feminino, n (%)	25 (51,0)	13 (68,4)	31 (75,6)	7(58,3)	43 (82,7)	0,01
Atopia, n	37/35 (82,2)	10/16 (62,5)	30/39 (76,9)	8/11 (72,7)	42/48 (87,5)	0,2
Nunca fumaram, n (%)	38 (77,6)	18 (94,7)	39 (95,1)	11 (91,7)	45 (85,6)	0,1
Asma de início tardio, n (%)**	18 (36,7)	10 (52,6)	19 (46,3)	4 (33,3)	23 (44,2)	0,7
Duração da asma ≥ 20 anos, n%	27 (55,1)	13 (68,4)	25 (61,0)	12 (100)	36 (69,2)	0,05
Dose de CI, µg/d***	653 (200-1600)	674 (400-800)	614 (200-2400)	900 (400-1600)	826 (200-1800)	0,05 <sup>i</sup>
<b>Características funcionais</b>						
VEF <sub>1</sub> % do previsto†	92,7 (89,8-95,7)	70,1 (67,2-74,1)	84,3 (79,4- 89,2)	67,5 (60,7-74,4)	67,8(63,4-72,3)	<0,001 <sup>a,c,d,i</sup> , 0,03 <sup>b</sup> , <0,01 <sup>e,h</sup>
CVF % do previsto†	103,2(98,7-108)	90,8 (85,8-95,9)	99,0(94,7-103,4)	92,3(82,3-102,3)	90,9(86,5-95,4)	0,02 <sup>a</sup> , <0,001 <sup>-d</sup>
VEF <sub>1</sub> /CVF†	0,75 (0,72-0,78)	0,66 (0,62-0,69)	0,70 (0,66-0,73)	0,62 (0,59-0,66)	0,62 (0,59-0,65)	0,01 <sup>a</sup> 0,001 <sup>c</sup> , <0,001 <sup>d</sup> , 0,004 <sup>i</sup> ,
<b>Controle dos sintomas, n (%)</b>						
Sintomas diurnos ≤ 2 vezes/sem	49 (100)	19 (100)	21 (51,2)	5 (41,7)	0 (0)	<0,001
Ausência de sintomas noturnos	49 (100)	19 (100)	29 (70,7)	8 (66,7)	4 (7,7)	<0,001
SABA de resgate ≤ 2 vezes/sem	49 (100)	19 (100)	35 (85,4)	8 (66,7)	9 (17,3)	<0,001
Atividade física: sem limitação	49 (100)	19 (100)	29 (70,7)	3 (25,0)	4 (7,7)	<0,001

Os dados de distribuição normal estão expressos como média e Intervalo de Confiança (IC) de 95%, exceto quando especificado de outra forma. Variáveis dicotomas estão expressas como percentuais exceto quando especificado de outra forma. Símbolos e abreviações = Tabela 2, exceto quando especificado. AC-C= Asma controlada concordante. AC-D= Asma controlada discordante. ANC-C = Asma parcialmente controlada concordante, APC-D= Asma parcialmente controlada discordante. ANC = Asma não controlada. Concordante e discordante se referem à concordância na classificação de controle de acordo com GINA 2010-12 e GINA 2014. a= AC-C vs. AC-D, b= AC-C vs. APC-C, c= AC-C vs. APC-D, d= AC-C vs. ANC, e= AC-D vs. APC-C, f= AC-D vs. APC-D, g= AC-D vs. ANC, h= APC- C vs. APC-D, i = APC-C vs. ANC j = ANC vs. APC-D.



#### 6.4. CARACTERÍSTICAS DA CELULARIDADE DO ESCARRO INDUZIDO DE ACORDO COM O NÍVEL DE CONTROLE DA ASMA PELOS CRITÉRIOS DA GINA 2010-2012 COM AQUELES DA GINA 2014-2015.

Não houve diferenças significativas na análise da celularidade do escarro induzido entre os diferentes grupos de controle da asma de acordo com os critérios da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015 (Tabela 10).

**Tabela 10. Contagem celular total e diferencial no escarro induzido dos pacientes, de acordo com o nível de controle da asma baseado nos critérios da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015.**

<b>Escarro induzido</b>	<b>AC-C n = 49</b>	<b>AC-D n = 19</b>	<b>APC-C n = 41</b>	<b>APC-D n = 21</b>	<b>ANC n = 52</b>	<b>p</b>
Viabilidade, %	82,8 (14,1)	84,3 (10,5)	89,1 (14,0)	83,0 (12,1)	84,8 (17,9)	0,6
CCT x 10 <sup>6</sup> /mg	6,8 (6,1)	4,1 (6,3)	6,7 (6,4)	6,2 (5,5)	5,5 (7,7)	0,6
Neutrófilos %	40,0 (31,8)	24,0 (35,4)	49,0 (49,3)	53,8 (45,0)	42 (44,2)	0,1
Eosinófilos %	1,0 (3,5)	1,2 (8,0)	1,6 (7,1)	1,0 (5,3)	1,2 (5,0)	0,9
Macrófagos %	52,0 (29,7)	47,0 (34,6)	34,0 (38,1)	35,0 (51,2)	43,5 (40,7)	0,0 6 <sup>d</sup>
Linfócitos %	2,2 (2,1)	3,0 (3,6)	2,0 (2,3)	1,0 (3,8)	1,3 (1,5)	0,0 8

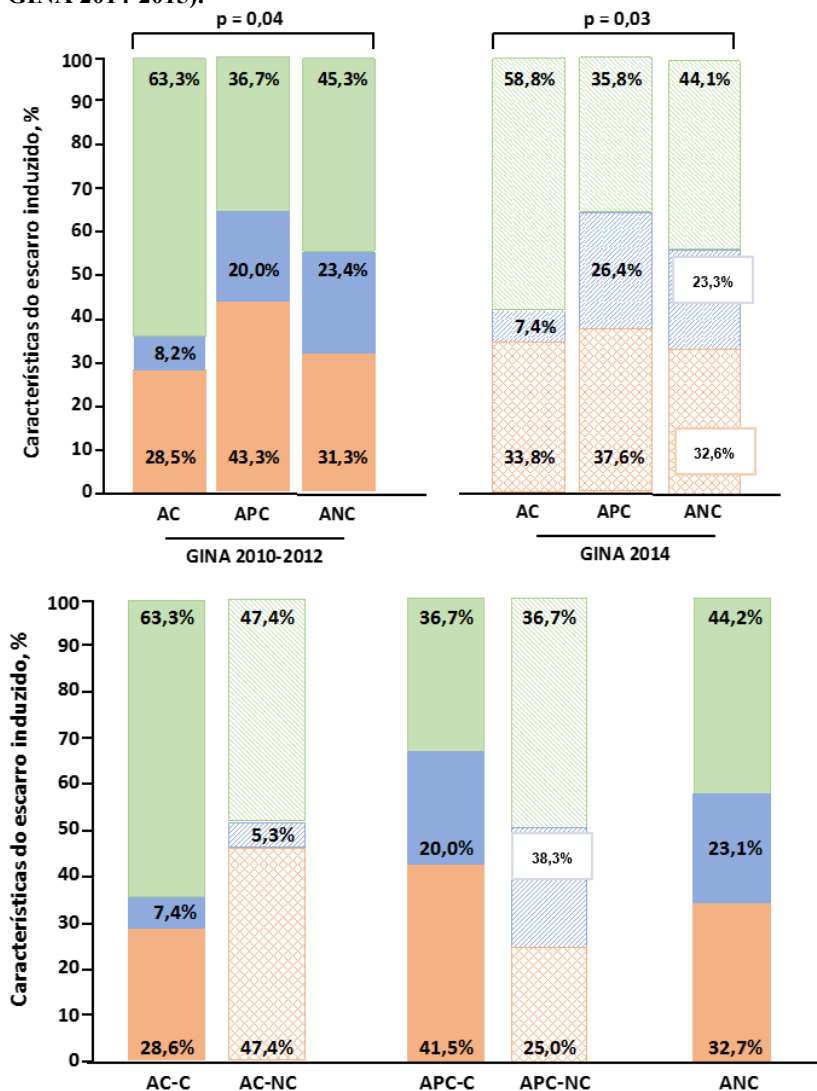
Dados expressos como mediana e intervalo do interquartil. AC-C= Asma controlada concordante. AC-D= Asma controlada discordante. ANC-C = Asma parcialmente controlada concordante, APC-D= Asma parcialmente controlada discordante. ANC = Asma não controlada. Concordante e discordante se referem à concordância na classificação de controle de acordo com GINA 2010-12 e GINA 2014. CCT= contagem celular total. d= AC-C vs. ANC.

Em contraste, análise dos diferentes fenótipos celulares mostrou diferenças significativas entre os diversos níveis de controle, independentemente se classificado pela GINA 2012-2012 ou GINA 2014-2015 (Gráfico 3, painel superior). Na AC, em ambas as classificações predominou fenótipo paucigranulocítico, enquanto nas APC e ANC predominaram os fenótipos eosinofílico ou neutrofilico. Na AC-C predominou o fenótipo paucigranulocítico enquanto que na AC-D

a proporção de indivíduos com asma paucigranulocítica foi similar à de indivíduos com asma eosinofílica, a qual, por sua vez, foi uma 1.5 vez maior que a da AC-C. Os fenótipos inflamatórios da APC-D foram semelhantes aos da ANC (Gráfico 3, painel inferior).



**Gráfico 3. Distribuição do fenótipo celular no escarro induzido de acordo com os diferentes níveis de controle da asma (critérios GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015).**



ANC-C = Asma parcialmente controlada concordante, APC-D= Asma parcialmente controlada discordante. ANC = Asma não controlada. Concordante e discordante se referem à concordância na classificação de controle de acordo com GINA 2010-12 e GINA 2014. Cor laranja = escarro eosinofílico, cor azul= escarro neutrófilico e cor verde = escarro paucigranulocítico.

## 6.5. DIFERENÇAS E CONCORDÂNCIA NA CLASSIFICAÇÃO DE CONTROLE DA ASMA PROPOSTOS PELA GINA2010-2012 E GINA 2014-2015 E AQUELES DAS ESCALAS DE CONTROLE ACQ-7, ACT E ACSS.

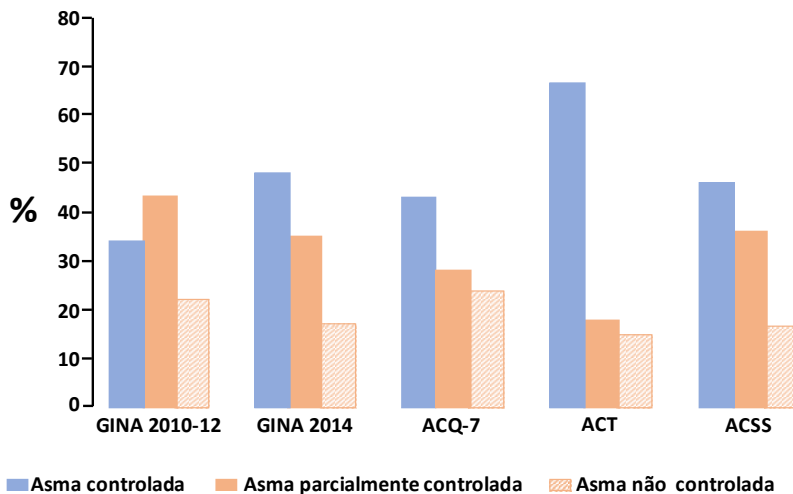
O estudo das diferenças, concordância e correlação e entre os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015 com outros instrumentos validados para identificar o controle da asma, foi realizado em um subgrupo de 138 indivíduos (79,8% da amostra estudada), pois estes haviam respondido todos os instrumentos. A Tabela 11 e o Gráfico 4 mostram que a classificação de controle usando os critérios da GINA de 2010-2012, da GINA 2014-2015, do ACQ-7, do ACT e do ACSS diferiram significativamente entre si ( $p < 0,001$  para as comparações entre os instrumentos).

**Tabela 11. Classificação do controle da asma de acordo com diferentes instrumentos.**

Classificação do controle da Asma (n=138)				
Controle \ Instrumento	AC n (%)	APC n% (%)	ANC n (%)	p
GINA 2010-2012*	47 (34,0)	36 (43,5)	31 (22,5)	<0,001 <sup>1-4</sup>
GINA 2014-2015	66 (47,8)	49 (35,5)	23 (16,7)	<0,001 <sup>1,5-7</sup>
ACQ7*	60 (43,5)	39 (28,3)	39 (28,3)	<0,0001 <sup>2,5,8,9</sup>
ACT	92 (66,7)	25 (18,1)	21 (15,2)	<0,001 <sup>3,6,8,10</sup>
ACSS*	63 (45,6)	51 (37,0)	24 (17,4)	<0,001 <sup>4,7,9,10</sup>

\*VEF<sub>1</sub> obtido em tratamento usual pré broncodilatador. 1= GINA 2010-2012 vs. GINA 2014, 2= GINA 2010-2012 vs. ACQ-7. 3 = GINA 2010-2012 vs. ACT. 4= GINA 2010-2012 vs. ACSS. 5= GINA 2014 vs. ACQ-7. 6= GINA 2014-2015 vs. ACT. 7= GINA 2014-2015 vs. ACSS. 8= ACQ-7 vs. ACT 9= ACQ-7 vs. ACSS 10= ACT vs. ACSS.

**Gráfico 4. Proporção de indivíduos com asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada de acordo com diferentes instrumentos.**



$p < 0,001$  = para todas as comparações entre cada instrumento e os demais.

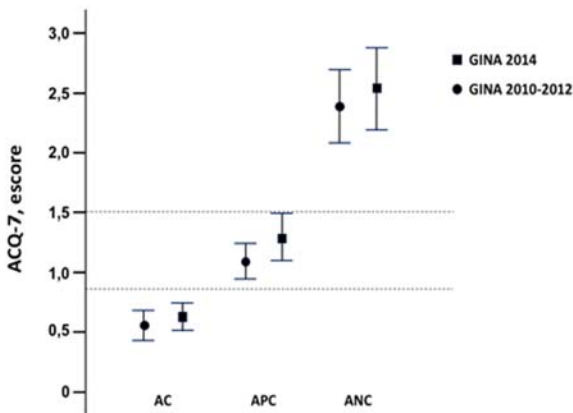
A análise dos escores dos diferentes do ACQ-7, ACT e ACSS de acordo com as classificações de controle da GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015 mostrou que estes diferiram significativamente entre o grupo dos asmáticos considerados controlados, parcialmente ou não controlados (Tabela 12, Gráficos 5-7). O ACT foi o único instrumento que não diferenciou AC de APC, pelos critérios da GINA 2010-2012. A performance do ACSS foi a menor com a classificação da GINA 2014-2015.

**Tabela 12. Escores dos diferentes questionários de controle da asma de acordo com a classificação de controle GINA 2010-12 e da GINA 2014-2015.**

Escore	Critério	AC	APC	ANC	p
ACQ7*	Gina 2010-2012	0,5 (0,4-0,7)	1,0 (0,9-1,2)	2,4 (2,1-2,6)	<0,001 <sup>1-3</sup>
	Gina 2014-2015	0,6 (0,5-0,7)	1,3 (1,1-1,5)	2,5 (2,2-2,9)	<0,001 <sup>1-3</sup>
ACT	Gina 2010-2012	22,8 (22,1-23,5)	21,2 (20,4-22,0)	14,7 (13,4-16,1)	0,02 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1,3</sup>
	Gina 2014-2015	22,6 (19,3-23,2)	20,2 (19,3-21,1)	13,8 (12,4-15,2)	<0,001 <sup>1-3</sup>
ACSS*	Gina 2010-2012	83,6 (80,5-86,6)	73,9 (77,3-77,3)	63,2 (57,8-68,7)	<0,01 <sup>1,2</sup> , 0,001 <sup>3</sup>
	Gina 2014-2015	81,5 (78,5-84,3)	71,8 (67,9-75,6)	62,2 (55,9-68,5)	<0,001 <sup>1,2</sup> , 0,01 <sup>3</sup>

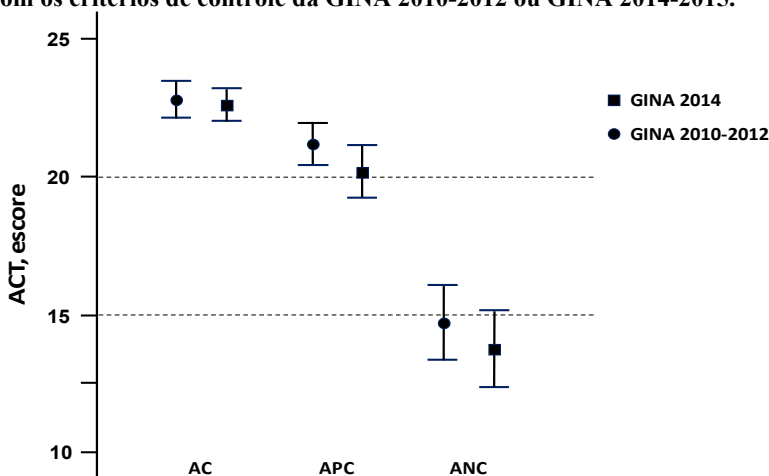
\*VEF<sub>1</sub> obtido em tratamento usual pré broncodilatador. 1= AC vs. APC, 2= AC vs. ANC. 3 = APC vs. ANC.

**Gráfico 5. Escores do ACQ-7 de indivíduos com AC, APC ou ANC de acordo com os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015.**



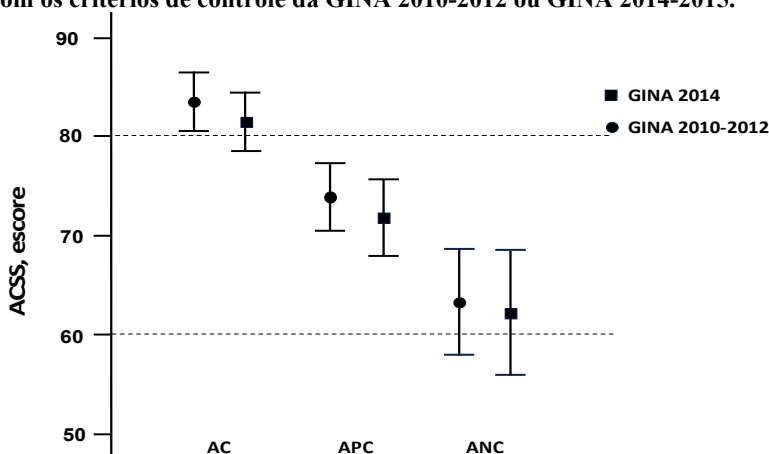
Círculos e quadrados representam as médias. Barras vertical superior e inferior = IC de 95%. Linhas tracejadas inferior e superior representam os pontos de corte do ACQ-7 para asma controlada (AC) e asma parcialmente controlada (APC) respectivamente. ANC = asma não controlada.

**Gráfico 6. Escores do ACT de indivíduos com AC, APC ou ANC de acordo com os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015.**



Círculos e quadrados representam as médias. Barras vertical superior e inferior = IC de 95%. Linhas tracejadas inferior e superior representam os pontos de corte do ACT para asma controlada (AC) e asma parcialmente controlada (APC) respectivamente. ANC = asma não controlada.

**Gráfico 7. Escores do ACSS de indivíduos com AC, APC ou ANC de acordo com os critérios de controle da GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015.**



Círculos e quadrados representam as médias. Barras vertical superior e inferior = IC de 95%. Linhas tracejadas inferior e superior representam os pontos de corte do ACSS para asma controlada (AC) e asma parcialmente controlada (APC) respectivamente. ANC = asma não controlada.

A concordância na classificação de controle pelos critérios da GINA de 2010-2012 e GINA 2014-2015 permaneceu substancial no subgrupo analisado. Em contraste, a concordância entre os critérios da GINA de 2010-2012 e da GINA 2014-2015 com o ACQ-7, ACT e ACSS foi baixa, tendo sido no máximo aceitável. As menores concordâncias ocorreram com o ACT e ACSS (Tabela 13).

**Tabela 13. Matriz de concordância (*Kappa*) na classificação do controle da asma entre diferentes instrumentos para avaliar o controle da asma.**

	<b>GINA 2014</b>	<b>ACQ7*</b>	<b>ACT</b>	<b>ACSS*</b>
<b>GINA 2010-2012*</b>	0,69 p<0,001	0,46 p<0,001	0,30 p<0,001	0,30 p<0,001
<b>GINA 2014-2015</b>	–	0,44 p<0,001	0,38 p<0,001	0,30 p<0,001
<b>ACQ7*</b>	–	–	0,28 p<0,001	0,29 p<0,001
<b>ACT</b>	–	–	–	0,23 p<0,001

VEF<sub>1</sub> obtido em tratamento usual pré broncodilatador. Interpretação do *Kappa* = < 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).<sup>59</sup>

## 7.DISSCUSSÃO

Os achados do presente estudo fornecem evidências da validade dos critérios de controle da GINA 2014-2015. Considerando o exposto, pode-se dizer que há concordância substancial entre a GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015, mesmo que um em cada cinco pacientes possam ser classificados erroneamente.

Verificou-se que, a GINA 2014-2015 teve seu melhor desempenho para identificar asma não controlada com elevadas sensibilidade e especificidade. Ao identificar a asma controlada, quando houve discordância com a GINA 2010-2012, esta foi decorrente de valores espirométricos consideravelmente diferentes. Na identificação da asma parcialmente controlada, o desempenho da GINA 2014-2015 foi baixo, pois um em cada três pacientes podem estar classificados erroneamente. Um aspecto observado neste estudo refere-se que a supressão do parâmetro função pulmonar dos critérios da GINA 2014-2015 não diminuiu significativamente o poder discriminativo do controle da asma. Contrariamente a isto, a função pulmonar era utilizada como parâmetro de avaliação de controle, pois achados que sinalizavam a importância do seu uso em pacientes com baixos valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), pois teriam um risco significativamente maior de procurar serviços de urgência.<sup>47</sup> A mesma autora afirma que a espirometria apresenta baixa correlação com sintomas para medida de controle da asma, mas que pode ser útil no acompanhamento da asma como medida independente na identificação de pacientes em risco de exacerbações e/ou alertar o clínico para a possibilidade de diagnóstico alternativo.<sup>71</sup> Mas Dostaler et. al.<sup>72</sup> aponta que a omissão da espirometria, como critério de avaliação de controle da asma superestima o controle da asma e pode subestimar futuro risco de exacerbações e ressalta que, estudos prospectivos são necessários para determinar os parâmetros e valores mais preditivo de risco futuro e orientar melhor a prática clínica na asma.

Esta observação ressalta que o comportamento da GINA 2014-2015 reflete ainda este ponto crucial, o mesmo discutido com o ACT, que classifica de forma excelente indivíduos não controlados. Portanto, a utilização da GINA 2014-2015 talvez seja suficiente para um rastreamento de controle em unidades básicas de saúde, mas deixando a desejar para uma discriminação de controle mais efetiva com necessidade de tratamento mais específico. O fato de que a GINA 2014-2015 se comporta de forma semelhante ao ACT, podendo superestimar o controle da asma em pelo menos um de cada quatro pacientes, questionaria a sua

validade para orientar o manejo da doença.<sup>73</sup> Porém, quando a espirometria não puder ser utilizada por diversos motivos, a utilização do ACT pode ser uma ferramenta valiosa para detectar a asma não controlada<sup>74</sup> assim como a GINA 2014-2015.

Os pacientes selecionados para participar do estudo, apresentaram uma característica semelhante aos de outros estudos<sup>75</sup> no aspecto que se refere ao predomínio de mulheres. Este achado vem sendo relacionado ao fato de que as mulheres são mais disponíveis para frequentar com regularidade as consultas médicas.<sup>75</sup>

A atopia por alguns é considerada o maior fator de risco para o desenvolvimento da asma<sup>75,76,77</sup>, mas outros estudos declaram que a atopia pode ter menor importância como fator preditor para a falta de controle da asma.<sup>37</sup> Em nosso estudo, a grande maioria são atópicos.

Em nosso estudo, houve pequena prevalência de história de tabagismo. A importância de determinar esta característica é quando estudos que incluem asmáticos com histórico de tabagismo, a frequência do fenótipo neutrofílico é maior.<sup>77</sup> o que não ocorreu neste caso. E, também pode-se verificar que uma porcentagem considerável apresentou IMC acima do normal. E, apesar do mecanismo pelo qual a obesidade influencia a asma ou os sintomas não está estabelecido, estudos de coorte do *National Heart, Lung and Blood Institute*<sup>78</sup> e *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma* (ENFUMOSA)<sup>75</sup> apresentam que a obesidade é uma comorbidade que pode influenciar diretamente o controle da asma, mas que em nosso estudo não foi objetivo de avaliação.

Atualmente, a otimização da medicação é uma estratégia que pode resultar em obtenção do controle clínico. Porém, em um estudo clínico realizado, cerca de 40% dos pacientes não atingiram os critérios de controle apesar de altas doses de CI inalado associado a beta-2-agonista de longa duração e corticoide oral.<sup>79</sup> Sabe-se que a utilização de doses médias a altas de CI por mais de três meses pode ser suficiente para diminuir os eosinófilos no escarro e que, mudanças de doses podem alterar a inflamação.<sup>80</sup> Os pacientes deste estudo encontravam-se em tratamento com CI, mas alguns ainda apresentavam inflamação eosinofílica das vias aéreas. De acordo com estudo prévio<sup>57</sup>, esta situação poderia ser decorrência de comprometimento de adesão ou subtratamento, utilizando dose menor que o necessário. Vale ressaltar que os pacientes incluídos neste estudo estavam em acompanhamento em ambulatório especializado, em Hospital Universitário, com tratamento regular de acordo com as diretrizes de manejo da asma. Usavam doses de corticoide inalado associado a beta-2-agonistas de longa duração, com



acesso a medicação gratuita e, mesmo assim, uma grande parcela (52 de 173 pacientes, ou seja, 30%) não estava controlada no momento da avaliação do estudo. A questão adesão ao tratamento, a correta utilização dos medicamentos, doses inadequadas, asma de difícil controle e/ou refratária ao medicamento podem ser fatores relacionados a falta de controle encontradas aqui.

A persistência da inflamação (eosinofílica de 28,5% e neutrofílica de 8,2%) mesmo em pacientes controlados na GINA 2010-2012 ou na GINA 2014-2015 (eosinofilia de 33,8% e neutrofilia de 7,4%) indica a necessidade de conhecermos as características da asma, e que, provavelmente, há mecanismos ainda desconhecidos que alteram o controle. Em contrapartida, aqueles com asma PC discordante, apresentaram porcentagem de eosinófilos maior que os de AC concordante, indicando tendência à falta de controle, sugerindo a necessidade de tratamento com CI inalado mais efetivo. Pacientes com eosinofilia nas vias aéreas frequentemente apresentam mais sintomas respiratórios, pior controle clínico e maior risco de exacerbações.<sup>30,81,82</sup> Vale lembrar que um subfenótipo inflamatório que tem sido documentado nos últimos anos é a eosinofilia persistente. A manutenção da eosinofilia nas vias aéreas, a despeito do tratamento com corticoide inalatório em altas doses ou, por vezes, corticosteroide sistêmico, tem sido associada à maior gravidade da asma, exacerbações frequentes e piora da função pulmonar.<sup>30</sup> A observação de que o grupo classificado como NC ter menor inflamação nas vias aéreas, leva-nos a sugerir a hipótese de que alguns fatores poderiam estar relacionados ao não controle e destacar a gravidade da doença e/ou utilização de doses altas de medicação neste grupo de pacientes.

Haldar *et al*<sup>83</sup> relata que não se pode estabelecer uma relação definida entre “sintoma” e “inflamação”, pois alguns asmáticos apresentam poucos sintomas, com intensa inflamação eosinofílica (inflamação discordante), enquanto outros asmáticos podem apresentar muitos sintomas, mas sem apresentar escarro eosinofílico (sintoma discordante). Este achado demonstra como a heterogeneidade da asma com diferentes subtipos inflamatórios é cada vez mais estudada<sup>84</sup> e reforça o conceito de independência dos domínios na asma. Assim, embora na prática clínica o domínio inflamatório seja de difícil caracterização, sua avaliação muitas vezes pode ser fundamental, como por exemplo, nos casos de asma grave e na asma de difícil controle.<sup>85</sup> Em síntese, apesar da inflamação das vias aéreas não influenciar a manifestação clínica da asma, é capaz de decidir o melhor tipo de tratamento a ser utilizado. Como Van Veen e col.<sup>86</sup> observaram que a

inflamação eosinofílica pode estar associada ao remodelamento brônquico, o tratamento com corticoide inalatório parece retardar o declínio da função pulmonar. E ainda, Boulet<sup>87</sup> afirma que existem discrepâncias significativas entre os escores dos critérios de controle de asma, subjetivas e objetivas, e que a inflamação das vias aéreas frequentemente persiste em indivíduos com boa pontuação de controle clínico ou fisiológico da asma.

Um aspecto interessante a ressaltar refere-se à falta de correlação observada entre os critérios dos instrumentos de avaliação de controle da asma: ACT, ACQ e ACSS, com as diretrizes da GINA, seja 2010-2012 ou 2014-2015. Uma hipótese a ser considerada é a questão temporal dos instrumentos com propensão a lapsos de memória, pois o ACT pede informações referentes as últimas quatro semanas, o ACQ e o ACSS dos últimos sete dias que precede a avaliação. Outra situação a ser discutida nesta falta de correlação dos instrumentos, além do tempo avaliativo ser diferente, é que avaliam parâmetros diferentes para o controle. O ACSS além de sintomas e função pulmonar, avalia o parâmetro inflamatório, dificultando a classificação para a asma controlada, pois possui mais parâmetros, porém na prática clínica é um instrumento de difícil utilização. Mesmo assim, 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, fundamental como nos casos de asma grave e na asma de difícil controle.<sup>88</sup>

Os aspectos relacionados ao não controle da asma são globalmente discutidos e apresentam situações complexas. Quando se discute a dificuldade de obtenção do controle definido pelas diretrizes de manejo da asma, deve-se levar em consideração aspectos relacionados à adesão à medicação prescrita, à gravidade da doença e à qualidade de vida. Talvez fatores desconhecidos e/ou não utilizados até o momento para critérios de controle, apesar do arsenal terapêutico disponível atualmente podem contribuir para a falta de controle.

Reconhecemos que há algumas limitações neste estudo. Os pacientes foram recrutados em uma unidade de saúde de atenção terciária, de alta complexidade, por ser um hospital universitário e/ou clínica de medicina respiratória fazendo com que apresente um viés de seleção. Por outro lado, a avaliação rigorosa pelos instrumentos de controle e a comparação com as diretrizes da GINA 2010-2012 e 2014-2015, em um único momento, traz informações valiosas e relevantes sobre a validade da GINA 2014-2015.

Durante décadas o controle da asma foi definido a partir dos sintomas, alguns estudos mostraram que não eram a maneira adequada de correlação entre sintomas e controle da asma resultando em discordâncias.<sup>19</sup> Em 2002, um estudo de Boulet e col.<sup>20</sup> mostrou que os parâmetros mais comumente usados para medir controle da asma entre clínicos gerais, pneumologistas e pediatras, eram exacerbação e dispnéia e, medidas funcionais como PFE e VEF<sub>1</sub> foram usadas somente em 18% e 10% dos pacientes respectivamente. E em estudo de Chapman et al.<sup>89</sup> mostraram que dos 10.428 pacientes avaliados por 354 médicos, estes superestimaram significativamente o controle entre os seus pacientes, sendo discordante com a classificação da diretriz de controle em 31% dos doentes não controlados, 13% dos doentes bem controlados e 2% de pacientes totalmente controlada.

Em outro estudo<sup>90</sup>, ao entrevistar 801 adultos e 200 pais de crianças com idade de 4 a 15 anos, apenas 24% dos pacientes obtiveram o controle da doença, cumprindo os seis critérios baseados em sintomas listados pelas Diretrizes do Consenso Canadense de 1996 como alvos de tratamento adequado. No entanto, 91% dos pacientes pensou que sua asma estava controlada adequadamente e médicos compartilharam desse otimismo: 77% dos médicos de família e 90% dos pneumologistas acreditavam que eles eram geralmente capazes de alcançar o controle da asma ideal em seus pacientes.<sup>90</sup> Poucos médicos aferiram o controle da asma, acompanhando mais de um ou dois sintomas, e pouco mais de metade (54%) dos pacientes pesquisados nunca tinham realizado um teste de função pulmonar.<sup>90</sup> Metade (48%) dos pacientes com asma mal controlada que usou esteroides inalados não compreendeu o papel dos corticóides inalatórios; um terço (32%) dos pacientes com asma mal controlada que utilizaram broncodilatadores de curta duração não sabiam explicar a ação desses medicamentos.<sup>90</sup>

Hoje ainda, os profissionais envolvidos no manejo dos pacientes asmáticos encontram dificuldade em definir controle, e qual melhor ferramenta utilizar. Em ambientes básicos de atenção à saúde, talvez uma ferramenta que defina controle da asma sem utilizar o parâmetro da função pulmonar como critério seja uma boa forma de rastreamento dos indivíduos não controlados e com isso, iniciar uma terapêutica mais rigorosa. Já em ambientes de avaliação à saúde especializados, um instrumento com maior poder de especificidade tenha que ser utilizado para poder diferenciar melhor os níveis de controle. E, talvez, aquele paciente classificado como parcialmente controlado possa realmente ser melhor avaliado e que seja definida a estratégia de tratamento mais substancial para ele. Em síntese, até o momento, parece que as diretrizes

da GINA ainda não conseguiram identificar verdadeiramente o indivíduo que é parcialmente controlado, com o risco de que alguns recebam medicações inadequadas, permanecendo em subtratamento ou recebendo altas doses, mas pode ser interessante na utilização na atenção básica a saúde pois discrimina substancialmente o paciente não controlado. Em suma, a GINA 2014-2015 pode ser uma excelente ferramenta para rastrear asmáticos não controlados em ambientes de saúde primária.

Tais achados sugerem de modo consistente a necessidade de acompanhar estes pacientes prospectivamente, em protocolo sistemático, com introdução de tratamento padronizado, com o objetivo de avaliar o controle da asma diante da resposta ao tratamento anti-inflamatório. Independentemente dos critérios utilizados para caracterizar o controle da asma, verificamos a necessidade de continuidade de discussão sobre como avaliar o seu controle.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Os achados do presente estudo fornecem evidências da validade dos critérios de controle da GINA 2014-2015, pois há concordância substancial entre a GINA 2010-2012 e GINA 2014-2015, sendo que teve seu melhor desempenho para identificar asma não controlada.

A GINA 2014-2015 identifica a asma controlada, não havendo discordância estatisticamente significativa entre os critérios de controle da GINA de 2010-2012 e GINA 2014-2015.

Na identificação da asma parcialmente controlada, o desempenho da GINA 2014-2015 foi baixo, sendo importante advertir que um em cada três pacientes podem estar classificados erroneamente.

Em relação aos fenótipos celulares, podemos dizer que são diferentes de acordo com o nível de controle, independentemente se classificado pela GINA 2010-2012 ou GINA 2014-2015. O fenótipo paucigranulocítico predominou na asma controlada, nos critérios da GINA 2010-2012 e nos de 2014-2015. Tanto na asma parcialmente controlada como na asma não controlada predominaram os fenótipos eosinofílico ou neutrofílico, sendo que, o primeiro é maior quando a asma foi classificada como não concordante. Os fenótipos inflamatórios dos indivíduos classificados com asma não controlada pelos critérios da GINA 2010-2012 e classificados como asma controlada pelos critérios da GINA 2014-2015 foram semelhantes aos da asma não controlada.

A classificação de controle usando os critérios da GINA de 2010-2012, da GINA 2014-2015, do ACQ-7, do ACT e do ACSS diferiram significativamente entre si. O ACT foi o único instrumento que não diferenciou asma controlada de asma parcialmente controlada, pelos critérios da GINA 2010-2012. E, não surpreende que com a classificação da GINA 2014-2015 a correlação com ACSS diminuiu, pois este utiliza mais critérios (além de sintomas), gerando maior seleção ao classificar como asma controlada. Da mesma forma, essas divergências aparecem entre o ACT e ACSS.

Os resultados deste estudo indicam que a GINA 2014-2015, com a supressão do critério de função pulmonar no controle da asma, têm boa capacidade de discriminar indivíduos com asma não controlada daqueles com asma controlada, apesar de que os indivíduos classificados como parcialmente controlados devem ser melhor avaliados. Os classificados como parcialmente controlados pelos critérios da GINA 2014-2015 possuem fenótipos celulares inflamatórios que se caracterizam como risco para futuras exacerbações.

Portanto, sugere-se um estudo longitudinal com intervenção

medicamentosa para mostrar a validade das classificações, comparando-as, avaliando o poder da espirometria e outros parâmetros adicionais.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma – GINA (2014-2015). [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2015 mar 3]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
3. Burney P. The changing prevalence of asthma? *Thorax* 2002; Oct; 57(Suppl 2): ii36–ii39.
4. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12: 204
5. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Administração da OMS. Disponível em: Acesso em: 17. Jan.2014.
6. Brandão HV, Cruz CMS, Santos Junior et. al. Hospitalizações por asma: Impacto de um programa de controle de asma e rinite alérgica em Feira de Santana (BA). *J Bras Pneumol* 2009; 35(8):723-9.
7. DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2015 out 18]. Informações epidemiológicas de morbidade (TABNET) e mortalidade. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>
8. **Wilmer, FAP. *Tendência temporal na prevalência de asma e rinoconjuntivite em adolescentes e escolares na cidade de Florianópolis: comparação entre 2001 e 2012*. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2014.**
9. Carvalho AK, Menezes AM, Jardim JR, et al. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 28(5):905-912, maio, 2012.

10. Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes C, Freitas S, Britto M, Rosario NA, et. al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13–14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007, 53: 13-21.
11. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, PLATINO team et. al.. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(11):468–474.
12. **HOEPERS, *Andréa Thives de Carvalho*. Prevalência de multimorbidade na população de Florianópolis com idade igual ou superior a 40 anos: clusters e networking das morbidades. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências e Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Florianópolis, SC, 2014.**
13. Diretrizes de manejo da asma da sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia, 2012. *J Bras Pneumol*. v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.
14. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015; 46: 622-639.
15. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev*. 2009; 18: 105-112.
16. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014; 24:14009.
17. Sims EJ, Price D, Haughney J, Ryan D, Thomas M. Current control and future risk in asthma management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(4):217-25.
18. 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; 9(6):417-23.



19. Neffen H, Fritscher C, Schacht, F et. Al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública*. 2005 Mar; 17(3):191-7.
20. Vermeulen F, Meulder I, Paesmans, Muylle I, Bruyneel M, Ninane V. Asthma control measurement using five different questionnaires: A prospective Study. *Respiratory Medicine* (2013) 107, 1314e1321.
21. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, Landau LI, Antic R, Mitchell C, et al. Asthma management plan 1989. *Med J Aust* 1989;151:650-3.
22. Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85(6):1098-111.
23. Guidelines for the management of asthma in adults. Chronic persistent asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. *BMJ* 1990;301:651-3.
24. Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma (2006). [cited 2015 mar 3]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)
25. National Asthma Education and Prevention Program. NAEPP Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Update on Selected Topics 2015 [text on the Internet]. Bethesda: National Institute of Health; 2015. [cited 2015 Jun 19]. Available from: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/execsumm.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/execsumm.pdf)
26. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, Reddel HK et. al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54.

27. 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.
28. Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma (2010-2012). [cited 2015 mar 3]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)
29. Gibson P, Peter G, Foster, Paul S. Asthma 2014: from monoclonals to the microbiome. *Lancet* 2014; v2, n12, p:956-8.
30. Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
31. 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; 3:483-94.
32. 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.
33. Juniper EF. Asthma Control Questionnaire - Background, Administration and Analysis - 2004. [monograph on the Internet]. Bosham, UK: Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.qoltech.co.uk/acq.html>
34. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100(4):616-21.

35. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jan;113(1):59-65.
36. 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;117(3):549-56.
37. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 1;164(5):744-8. 14.
38. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):9-16.
39. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Mar;111(3 Suppl):S799-804
40. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1926-31. 17.
41. 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.
42. Hargreave FE. Induced sputum for the investigation of airway inflammation: evidence for its clinical application. *Can Respir J.* 1999 Mar-Apr;6(2):169-74.
43. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet.* 1994 Jan 15;343(8890):133-5.

44. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1683-93.
45. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000 Nov;16(5):1008-15.
46. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1693-72.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Tattersfield A, Konox A, Britton J, Hall I. Asthma. *Lancet*. 2001 Oct;360(9342):13123-22.
51. Chanez P, Wenzel S, Anderson G, Anto J, Bel E, Boulet L et al. Severe asthma in adults : what are the important questions ? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun ; 119(6) :1337-48.
52. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May;119(5):1043-52.

53. Simpson J, Scott R, Boyle M, Gibson P. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006 Jan;11(1):54-61.
54. Pavord I, Pizzichini M, Pizzichini E, Hargreave F. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. 1997;52(6):498-501.
55. Green R, Brightling C, Woltmann G, Parker D, Wardlaw A, Pavord I. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875-9.
56. Jatakanon A, Lim S, Chung K, Barnes P. An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1084-8.
57. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(5):1043-52.
58. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 15;181(4):315-23.
59. 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.
60. 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.
61. Salto Junior J, Wandalsen G, Naspitz C, Solé D. Asthma and respiratory disease mortality rates in the state of São Paulo, Brazil: 1970-1996. *Allergol Immunopathol*. 2002 30(1):30-5.

62. Neffen H, Frischer C, Schacht F, Levy G, Chiarella P, Soriano J, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reability in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005 Mar;17(3):191.
63. Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reability in Europe (AIRE) study. *Eur Resp J*. 2000 Nov; 16(5):802-7.
64. Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ. Clinical aspects of immunology. 3d ed. Oxford Philadelphia: Blackwell Scientific Publications ; distributed by J. B. Lippincott; 1975.
65. AMERICAN THORACIC SOCIETY. 1987, ATS Standardization of Spirometry, 1987. *Am. Rev. Resp: Dis.*, 136: 1285-1298.
66. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:659-64.
67. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Noneosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2213-4.
68. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, et. al. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. *J. Bras. pneumol*. vol.36 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2010.
69. Cantor, AB. Sample-Size Calculations for Cohen's Kappa. *Psychological Methods* 1996, Vol. 1.No. 2. 150-153.
70. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
71. Reddel HK, Treating According to Asthma Control *Clin Chest Med* 33 (2012) 505-517.

72. Dostaler, SM et al. Comparison of Asthma Control Criteria: Importance of Spirometry. *Journal of Asthma*, 48:1069–1075, 2011.
73. 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.
74. 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.
75. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):470-7.
76. Murray C, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001. Oct; 1(5):407-12.
77. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):822-33.
78. Wenzel SE, Busse WW, the National Heart Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21.
79. 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.
80. Pedersen S. Why does airway inflammation persist? Is it failure to treat early? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar; 161(Pt 2):S182-5.

81. Rubio-Padilla M, del Rio-Navarro BE, Segura NH, Sienra-Monge JJ. [Difficult-to-control asthma. A Bibliographical review]. *Rev Alerg Mex.* 2009 Jul-Aug;56(4):115-23.
82. Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, Meziane H, Chavis C, Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J.* 2002 Dec;20(6):1370-7.
83. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):973-84.
84. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537):804-13.
85. Rocha, CC. *Qualidade de Vida e Inflamação das Vias Aéreas em Diferentes níveis de controle da Asma.* Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2013.
86. van Veen, Ilonka H; ten Brinke, Anneke; Gauw, Stefanie A; Sterk, Peter J; Rabe, Klaus F; et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: A 5-year follow-up study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124.3 (Sep 2009): 615-617.
87. Boulay M, Boulet LP. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respiratory Medicine* (2013) 107, 511-518.
88. 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. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências e Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Florianópolis, SC, 2012.
89. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008 Feb;31(2):320-5.



90. Chapman KR , Ernst P , Grenville A , Dewland P , Zimmerman S. Control of asthma in Canada: failure to achieve guideline targets. Canadian Respiratory Journal: Journal of the Canadian Thoracic Society [2001, 8 Suppl A:35A-40A].

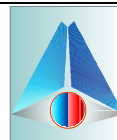


## Apêndices

### Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
 SANTA CATARINA  
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO -  
 TRINDADE  
 Programa de Pós-Graduação em  
 Ciências Médicas  
 FLORIANÓPOLIS - SANTA  
 CATARINA**



NUPAIVA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a fazer parte da continuidade da pesquisa intitulada: **“Estudo sobre controle da Asma”**, que será conduzida pela Fisioterapeuta Michelle Gonçalves de Souza Tavares, para obtenção do Título de Doutorado em Ciências Médicas, sob a orientação do doutor Emílio Pizzichini.

O trabalho será desenvolvido no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) e/ou na RESPIRAR (Centro de Medicina Respiratória) nas quais você provavelmente já realiza tratamento. Você deve decidir de deseja ou não participar desta pesquisa.

Este documento tem dois objetivos: Primeiro, dar a você informações sobre a pesquisa que está sendo conduzida e dos riscos/benefícios que envolvem a sua participação. Segundo, esse documento descreve que informações sobre você serão obtidas durante a pesquisa, como serão utilizadas e com quem serão divididas.

Por favor, após a discussão do mesmo com o pesquisador, leia cuidadosamente este termo de consentimento, tire dúvidas e se você concordar em participar desta pesquisa, depois das orientações que recebeu, solicitamos que proceda a assinatura do mesmo.

#### **1. Quais são os objetivos desta pesquisa?**

Avaliar como está o controle da sua asma, através de vários questionários e testes.

## **2. Quem pode participar desta pesquisa?**

- Pacientes que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Pacientes com idade superior a 18 anos e alfabetizados.
- Pacientes com diagnóstico clínico de asma brônquica estável por mais de 6 meses, em qualquer nível de controle.
- Pacientes com atopia (tendência hereditária as manifestações alérgicas) ou não atópicos.
- Pacientes não fumantes ou ex-fumantes de mais de 1 ano.
- Pacientes sem necessidade de internação hospitalar.
- Pacientes sem exacerbação no último mês.
- Ser capaz de produzir escarro (catarro)

## **3. O que você deve fazer durante a pesquisa:**

Participar de uma visita (consulta) para avaliação de seus sintomas, função pulmonar e análise do escarro brônquico. Nesta visita os seguintes procedimentos serão conduzidos no NUPAIVA:

- Ler e assinar o Termo de Consentimento Informado e Esclarecido antes de serem realizados quaisquer testes ou procedimentos.
- Revisar suas condições médicas atuais e passadas, incluindo o uso de quaisquer medicamentos;
- Exame físico, incluindo aferição de peso e altura;
- Espirometria: teste respiratório que requer que você respire em um tubo ligado a uma máquina que mede quanto ar você tem nos pulmões e sua capacidade de soprar o ar para fora.
- Indução do escarro: Será realizada uma nebulização com soro fisiológico por um ou dois minutos, seguida de espirometria. Após você deverá tossir e depositar o escarro em um recipiente. A seguir as nebulizações serão repetidas por intervalos de 7 minutos, até completar 21 minutos ou se sua função pulmonar cair.
- Será solicitado que você responda a três questionários sobre controle da asma: o ACQ e o ACT, o primeiro com 7 perguntas, o segundo com somente 5 questionamentos, o AQLQ para avaliar qualidade de vida e o ACSS com 4 questões.

## **4. Quais os riscos e os benefícios que posso vir a ter com minha participação na pesquisa?**

Os testes a que você será submetido são procedimentos padronizados e utilizados corriqueiramente na prática médica, e em geral se associam com riscos insignificantes. Na espirometria pode gerar, em raros

momentos, sintomas como: leve cansaço e tontura, que são melhorados após a utilização de um broncodilatador. Além disso, a inalação de solução salina para induzir o escarro pode ter gosto desagradável e provocar leve irritação na garganta, que desaparece logo após o teste.

### **5. O que será feito com os dados coletados durante a pesquisa?**

Os dados coletados durante a pesquisa serão mantidos em sigilo. A divulgação dos resultados da pesquisa não revelará a sua identificação. Durante o estudo e após o seu término, todas as informações serão guardadas em armário chaveado, no NUPAIVA e somente os pesquisadores terão acesso às informações.

### **6. Sobre os aspectos éticos do estudo.**

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisas da Universidade Federal de Santa Catarina. Se você decidir participar, você deverá primeiramente assinar o Termo de Consentimento Informado e Esclarecido declarando seu acordo em participar espontaneamente, e confirmando que você leu e entendeu todas as informações fornecidas neste termo.

É garantida a sua liberdade de não participar sem causar nenhum prejuízo à continuidade do seu tratamento. Fica claro também que minha participação neste estudo é voluntária e isenta de despesas.

## **CONTATOS**

O pessoal do estudo responderá quaisquer perguntas que você tiver sobre este estudo e sobre os resultados dos testes que serão realizados. Entre em contato sempre que tiver dúvida sobre o estudo ou sua participação no mesmo.

Médico do estudo: Dr. Emílio Pizzichini

Telefone: (48) 3234 7711 - NUPAIVA – Hospital Universitário

Fisioterapeuta / Pesquisadora: Michelle Gonçalves de Souza Tavares.

Telefone: (48) 9962 1454

Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) – UFSC.

Telefone: (48) 3721 9206.

## CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR

Declaro que fui informado sobre todos os procedimentos da pesquisa e, que recebi de forma clara e objetiva todas as explicações pertinentes ao trabalho e, que todos os dados a meu respeito serão sigilosos. Eu compreendo que neste estudo, as medições dos experimentos/procedimentos de tratamento serão feitas em mim. Tive tempo para tomar a decisão, bem como chance de fazer questionamentos sobre o estudo. Minhas dúvidas foram esclarecidas.

Estou ciente de que posso interromper a participação no estudo a qualquer momento.

Nome do (a) paciente por extenso:

---

Assinatura do (a) participante:

---

Data:

, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .

Assinatura da Pesquisadora:

---

Data: , \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .

**Nota: O presente Termo terá duas vias, uma ficará à guarda das pesquisadoras e a outra via é da posse do próprio participante da pesquisa.**



» Apresenta sintomas de infecção respiratória recente:  Sim  Não

Tempo de início: \_\_\_\_\_

Sintomas:  espirros  coriza  congestão nasal

tosse produtiva

rinorréia  febre  fadiga  mialgia

dor de garganta

limitação aos exercícios

Outros: \_\_\_\_\_

Atendimento na emergência ou hospitalização por causa respiratória no último ano:

Sim  Não

Número de Ocorrências: \_\_\_\_\_

Infecção respiratória nas últimas 4 semanas:  Sim  Não

Uso de ATB nas últimas 4 semanas:  Sim  Não

Apresenta história de intolerância a:

Aspirina:  Sim  Não

Outros antiinflamatórios não hormonais:  Sim  Não

Quais: \_\_\_\_\_

Atendimento na emergência ou hospitalização por causa respiratória no último ano:

Sim  Não

Quando: \_\_\_\_\_

Utilização de cursos de prednisona no último ano:  Sim  Não

Nº de cursos: \_\_\_\_\_

Uso de corticóide ingerido?

Desde: \_\_\_\_\_ Última dose em: \_\_\_\_\_

Uso prévio?  Sim  Não

Uso de corticóide injetável? Descrição: \_\_\_\_\_

Apresenta história de absenteísmo escolar/trabalho no último ano :

Sim  Não

Nº de dias: \_\_\_\_\_



Participante número: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

dd mm aa

» Utilização de medicamentos respiratórios:

Medicamento	Dose	Frequência	Duração

Outros medicamentos?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

» Doenças Associadas:

\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_

»»Avaliação:

### 1) Pico de Fluxo Expiratório (PFE)

<u>Matutino</u>	<u>Noturno</u>
Medição: _____ l/ min	Medição: _____ l/ min

### 2) Espirometria

		Previsto	Pré-BD	Pós-BD	Reversibilidade
VEF <sub>1</sub>	L				%
	%				mL
CVF	L				
	%				
VEF <sub>1</sub> /CVF					

**3) Análise do Escarro:**

Valor do Resultado Eosinófilos: \_\_\_\_\_ %

**4) ACSS:**

Escore Clínico A: \_\_\_\_\_ Escore Fisiológico B: \_\_\_\_\_ Escore

Inflamatório C: \_\_\_\_\_

Escore Total: \_\_\_\_\_

## ANEXOS

## Anexo 1 – Certificado do Comitê de Ética

Certificado

[http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto\\_cep/cer...](http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/cer...)

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.º 584-GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regulamento 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 **ER:** 338488

**TÍTULO:** Estudo sobre controle da asma: utilização das escalas GINA 2010, ACO, 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/PRPE de Souza  
Prof. Washington Pereira de Souza  
Coordenador do CEP/PRPE/UFSC

## Anexo 2 – Critérios da GINA 2010-2012

<b>Asma Controlada</b>	<b>Asma Parcialmente Controlada</b>	<b>Asma Não Controlada</b>
Avaliação preferencialmente nas últimas 4 semanas		
<b>Todos os itens abaixo</b>	<b>1 ou 2 dos itens abaixo</b>	<b>3 ou mais dos itens abaixo</b>
<b>Sintomas diurnos</b> ≤ 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana
<b>Limitação das atividades</b> Nenhuma	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer
<b>Medicação de resgate</b> ≤ 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana
<b>Sintomas Noturnos</b> Nenhum	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer
<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b> ≥ 80% do previsto	<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b> < 80% do previsto	<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b> < 80% do previsto

VEF<sub>1</sub>= volume expiratório forçado no primeiro segundo, PFE = pico de fluxo expiratório.

## Anexo 3 – Critérios da GINA 2014-2015

<b>Asma Controlada</b>	<b>Asma Parcialmente Controlada</b>	<b>Asma Não Controlada</b>
Avaliação nas últimas 4 semanas		
<b>Todos os itens abaixo</b>	<b>1 ou 2 dos itens abaixo</b>	<b>3 ou 4 dos itens abaixo</b>
<b>Sintomas diurnos</b> ≤ 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana	<b>Sintomas diurnos</b> > 2 x /semana
<b>Limitação das atividades</b> Nenhuma	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer	<b>Limitação das atividades</b> Qualquer
<b>Medicação de resgate</b> ≤ 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana	<b>Medicação de resgate</b> > 2 x / semana
<b>Sintomas Noturnos</b> Nenhum	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer	<b>Sintomas Noturnos</b> Qualquer

## Anexo 4 – Questionário ACT

TESTE DE CONTROLE  
DE ASMA (ACT) ©  
(PORTUGUESE FOR BRAZIL)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Por favor responda as questões de 1 a 5.

Circule o número da resposta que melhor descreve como você tem estado durante as últimas 4 semanas.

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

- (1) O tempo todo
- (2) Quase o tempo todo
- (3) Algumas vezes
- (4) De vez em quando
- (5) Nunca

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

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

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

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

4. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio, como inalador ou nebulizador (como por exemplo: salbutamol ou fenoterol)?

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

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

- (1) Não controlada
- (2) Mal controlada
- (3) Um pouco controlada
- (4) Bem controlada
- (5) Totalmente controlada

## Anexo 5 – Questionário ACQ

# QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA (ACQ)

PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL

© 2000

QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Para maiores informações

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc  
Professor  
20 Marcuse Fields  
Bosham, West Sussex  
PO18 8NA, England  
Telephone: +44 1243 572124  
Fax: +44 1243 573880  
E-mail: juniper@qoltech.co.uk  
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a  
grant from PFIZER.  
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE  
Senior translators: Marcos Bosti Ferraz, Marcia and  
Emílio Pizzichini

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

DECEMBER 2000

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE  
DA ASMA ©  
(PORTUGUESE FOR BRAZIL)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 1 de 2

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



QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE  
DA ASMA ©  
(PORTUGUESE FOR BRAZIL)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 2 de 2

- |    |  |   |                |
|----|--|---|----------------|
| 5. | De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado? | 0 | Nunca          |
|    |  | 1 | Quase nunca    |
|    |  | 2 | Pouco tempo    |
|    |  | 3 | Algum tempo    |
|    |  | 4 | Bastante tempo |
|    |  | 5 | Quase sempre   |
|    |  | 6 | Sempre         |
- 
- |    |  |   |  |
|----|--|---|--|
| 6. | Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos/inalações de sua bombinha de broncodilatador de curta-ação (ex: Aerolin/Bricanyl) você usou por dia?<br><i>(* Se você não tiver certeza em como responder esta questão, por favor, solicite auxílio)</i> | 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 |

**Para ser completado por um membro da equipe clínica**

- |    |  |   |               |
|----|--|---|---------------|
| 7. | VEF <sub>1</sub> pre-broncodilatador .....   | 0 | > 95% predito |
|    |  | 1 | 95 - 90%      |
|    | VEF <sub>1</sub> predito .....   | 2 | 89 - 80%      |
|    |  | 3 | 79 - 70%      |
|    | VEF <sub>1</sub> % predito .....   | 4 | 69 - 60%      |
|    | (Anotar os valores obtidos nas linhas pontilhadas e o valor do VEF <sub>1</sub> % predito na coluna ao lado) | 5 | 59 - 50%      |
|    |  | 6 | < 50% predito |

**Anexo 6 – Questionário ACSS**

---

---

**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.

## **2 - PARA A SEGUNDA TABELA (COMPONENTE FISIOLÓGICO):**

Deverão ser registrados somente os valores que estiverem disponíveis no momento da avaliação ( $VEF_1$  e/ou PFE e/ou  $\Delta$  PFE). Não necessariamente é obrigatório o registro das três medidas (PFE,  $VEF_1$  e  $\Delta$  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:  $VEF_1$ , PFE e  $\Delta$  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.

»  **$VEF_1$ :** 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  $VEF_1$  e copie o percentual correspondente no espaço em branco na última coluna.

»  **$\Delta$  PFE:** circule a diferença ( $\Delta$ ) 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 ( $VEF_1$  e/ou PFE e/ou  $\Delta$  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 porcentagem (%) 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.

### **SCORE 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

**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 (dias por semana)	0	1 - 3	4 - 6	7	grave	
Sintomas noturnos (noites por semana)	0	raros	1 - 3	4 - 7	grave	
$\beta_2$ -agonistas d/s = doses por semana d/dia = doses por dia	0	1 - 3 d/s	4 - 6 d/s	1-3 d/dia	$\geq 4$ d/dia	
Atividade da vida diária (limitação)*	nenhuma	muito pouca	pouca	moderada	grave	
*excluindo dose diária permitida antes de fazer exercício						Score Clínico (A):

**2- Componente Fisiológico**

	100 %	80 %	60 %	40 %	20 %	Escores
PFE previsto <input type="checkbox"/> (%) MVP ** <input type="checkbox"/>	$\geq 90$	80 - 89	70 - 79	61 - 69	$\leq 60$	
VEF <sub>1</sub> previsto <input type="checkbox"/> (%) MVP ** <input type="checkbox"/>	$\geq 90$	80 - 89	70-79	61 - 69	$\leq 60$	
$\Delta$ PFE diário (%) (PFE Máx. - Min) / máx x 100	$\leq 10$	11 - 15	16 - 20	21 - 24	$\geq 25$	
Score Fisiológico (B) <sup>#</sup> :						
<sup>#</sup> Dividir pelo número de medidas registradas						
**melhor valor prévio registrado						

**3 - Componente Inflamatório**

	100 %	80 %	60 %	40 %	20 %	Escore
Eosinófilos (%)	0	< 2	$\geq 2 - 5$	> 5 - 8	> 8	
Score Inflamatório (C):						
ESCORE GLOBAL :		[ A ( ) + B ( ) + C ( ) ] $\div$ N*** :				

\*\*\* Número de componentes avaliados