



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



**ESTUDO LONGITUDINAL DA FUNÇÃO PULMONAR,
QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DA DOENÇA EM
PACIENTES COM ASMA GRAVE SOB TRATAMENTO
REGULAR**

Paula Cristina Andrade Almeida

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2016

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Almeida, Paula Cristina Andrade
ESTUDO LONGITUDINAL DA FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DA DOENÇA EM PACIENTES COM ASMA GRAVE SOB TRATAMENTO REGULAR / Paula Cristina Andrade Almeida. -- Salvador, 2016.
118 f. : il

Orientador: Álvaro Augusto Cruz.
Tese (Doutorado - Pós graduação em Ciências da Saúde) - Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2016.

1. asma. 2. estudos longitudinais. 3. espirometria. 4. testes de função respiratória. I. Cruz, Álvaro Augusto. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



**ESTUDO LONGITUDINAL DA FUNÇÃO PULMONAR,
QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DA DOENÇA EM
PACIENTES COM ASMA GRAVE SOB TRATAMENTO
REGULAR**

Paula Cristina Andrade Almeida

Professor-orientador: ÁLVARO A. CRUZ

Tese apresentada ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2016

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Prof. Dr. Adelmir Souza-Machado – UFBA

Prof. Dr. Argemiro D' Oliveira - UFBA

Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos – UFMG

Prof. Dr. Rafael Stelmach – USP

Membro Suplente:

Prof. Dr. Álvaro A. Cruz - UFBA

*“Você precisa fazer aquilo que pensa
não ser capaz de fazer” Eleanor
Roosevelt*

Dedico esse trabalho:

A meu filho João Paulo que é a prova viva que Deus me acha merecedora de um presente tão especial e precioso, que me ensina diariamente a ser humanamente melhor. Juntos, acreditamos que “podem me tirar tudo que tenho, só não podem me tirar as coisas boas que já fiz para quem eu amo”, e ainda teremos muitos “dias de luta e dias de glória” para viver. A meus pais Maria Elisa e José Carlos pelo apoio incondicional de sempre, mesmo à distância, estão moral e eticamente presentes na minha conduta. A meus irmãos: Charlton, Jefferson e Flavio pela torcida, pelo apoio e pelos sobrinhos lindos que alegam minha vida com um amor que transborda.

Fonte de Financiamento

1. Bolsa de Estudos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

AGRADECIMENTOS

EQUIPE

- Adelmir Souza-Machado, Doutor em Medicina e Saúde (UFBA). e professor adjunto do Instituto de Ciências da Saúde – UFBA; professor do Corpo Permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde-UFBA; coordenador do ProAR – UFBA.
- Álvaro Cruz, Pós Doutor. Johns Hopkins University (JHU) Estados Unidos. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia. Coordenador do Núcleo de Excelência em Asma da UFBA (NEA/ProAR).
- Eduardo Vieira Ponte, Doutor em Medicina e Saúde (UFBA). Professor adjunto da Faculdade de Medicina de Jundiaí.
- Briane Montenegro Sampaio de Santana, enfermeira do Hospital Roberto Santos e Núcleo de Excelência em Asma da UFBA.
- Juliana Pires Viana de Jesus, mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, enfermeira do NEA/ProAR.
- Aline Silva Lima Matos, Mestre em Medicina e Saúde (UFBA), Professora da Faculdade Unidas de Pesquisa, Ciências e Saúde FAPEC e farmacêutica da Prefeitura de Jequié.
- Valmar Bião de Lima, estatístico do Núcleo de Excelência em Asma da UFBA.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia, Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR)
- Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (ProAR/NEA).

SUMÁRIO

Índice de abreviaturas.....	10
Índice de tabelas, quadros, gráficos e figuras.....	11
I. Resumo.....	13
II. Objetivos.....	14
II.1- Geral.....	14
II.2- Específicos.....	14
III. Introdução.....	15
IV. Revisão da literatura.....	17
IV.1. Definição e diagnóstico de asma.....	17
IV.2. Epidemiologia, gravidade e controle da asma.....	17
IV.3. Avaliação da função pulmonar	24
IV.4. Asma e função pulmonar a longo prazo	27
V. Casuística, material e métodos	32
V.1- Casuística.....	32
V.2- Delineamento do estudo.....	33
V.3- Instrumentos.....	35
V.3.1 – Função pulmonar.....	35
V.3.2 – Teste alérgico cutâneo.....	36
V.3.3 – Avaliação dos sintomas e da qualidade de vida.....	37
V.4- Caracterização das variáveis.....	38
V.5- Análise estatística.....	39
V.6- Aspectos éticos.....	39
VI. Artigo 1.....	40
VII. Resultados gerais.....	66
VIII. Discussão.....	76
IX. Propostas de estudo.....	82
X. Conclusão.....	83
XI. Summary.....	84
XII. Referências.....	85
XIII. Anexos.....	98

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACQ** – *Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma)
- AQLQ** – *Asthma Quality of Life Questionnaire* (Questionário de Qualidade de Vida em Asma)
- ATS** – *American Thoracic Society* (Sociedade Torácica Americana)
- BD** – Broncodilatador
- CSi** – Corticosteroide inalatório
- CONEP** - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
- CV** – Capacidade Vital
- CVF** – Capacidade Vital Forçada
- DRGE** – Doença do Refluxo Gastresofágico
- DOPC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- FEF_{25-75%}** – Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da capacidade vital
- GINA** – *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global contra a Asma)
- GLI** – *Global lung function initiative* (Iniciativa Global de Função Pulmonar)
- GOLD** – *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Global contra a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)
- LABA** – *Long-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de longa duração)
- LLN** – *Low limit of normality* (limite inferior da normalidade)
- MCO** – Maternidade Climério de Oliveira
- PFE** – Pico de Fluxo Expiratório
- ProAR** – Programa para Controle da Asma na Bahia
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- SABA** – *Short-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de curta duração)
- SBPT** – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
- VEF₁** – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
- VEF₆** – Volume Expiratório Forçado nos seis primeiros segundos

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS E FIGURAS

Artigo 1

TABELAS

TABLE 1: Outline of procedures at each of the 3 main study visits.....	46
TABLE 2: Summary of patient´s activities during follow-up.....	46
TABLE 3: Clinical characteristics of all subjects at enrollment.....	61
TABLE 4: Clinical characterization from Visit 0 to Visit 1 (all subjects, n=234).....	62
TABLE 5: Clinical changes from Visit 1 to Visit 8 (all subjects, n=234).....	63
TABLE 6: Trends in pre-bronchodilator (PreBD) spirometric parameters during follow up	64
TABLE 7: Trends in post-bronchodilator (PostBD) spirometric parameters during follow up	65

FIGURAS

Figure 1: Flow diagram of study inclusion, non inclusion and exclusions...	51
---	----

Tese

TABELAS

TABELA 1: Características sócio demográficas e clínicas dos 234 asmáticos avaliados na V8.....	67
TABELA 2: Indicadores de controle de asma, uma comparação entre período basal (V1) e última visita (V8).....	68
TABELA 3: Comparação entre pacientes com asma apresentando declínios de função pulmonar acelerado (25ml/ano) e fisiológico (<25ml/ano).....	70
TABELA 4. Características de controle, qualidade de vida e função pulmonar após instituição de tratamento regular nos 99 pacientes que apresentaram queda de VEF ₁ ≥25ml/ano.....	71
TABELA 5: Probabilidade de indivíduos apresentarem as características relacionadas ao uso do corticosteroide inalatório e resposta ao tratamento em cada classe latente.....	72

TABELA 6: Comparação de características clínicas e demográficas entre as duas classes observadas: Classe latente I - Asma controlada com baixa ou média dose de corticosteroide inalado (AC _{LMIC}) e Classe latente II – Asma não controlada apesar de altas doses de corticosteroides inalados (AU _{HIC}).....	73
---	----

TABELA 7. Modelo 1 da análise de regressão logística multivariada para avaliação de possíveis preditores de declínio acelerado de função pulmonar $\geq 25\text{ml/ano}$ no VEF _{1posBD}	74
--	----

TABELA 8. Modelo 2 da análise de regressão logística multivariada para avaliação de possíveis preditores de declínio acelerado de função pulmonar $\geq 25\text{ml/ano}$ no VEF _{1posBD}	74
--	----

GRÁFICOS

GRÁFICO I: Número de internações por asma no Brasil, separado por região, no ano de 2013.....	19
--	----

GRÁFICO II: Número de óbitos ocorridos por asma no Brasil em 2013 e especificados por região.....	20
--	----

GRÁFICO 3: Proporção dos 184 indivíduos avaliados com diferentes variações de VEF ₁ em ml/ano.....	68
--	----

FIGURAS

Figura I: Comportamento do declínio do VEF ₁ entre DPOC, fumantes e não fumantes, incluindo ex-fumantes que interromperam o tabagismo aos 45 ou 65 anos, tendo óbito como desfecho.....	29
---	----

Diagrama I: Fluxograma de inclusão e avaliação no estudo.....	35
--	----

QUADROS

Quadro I: Número de internações por asma em cada região do Brasil, em 2013, segundo DATASUS.....	18
---	----

Quadro II: Número de óbitos por asma nas regiões brasileiras, em 2013, segundo DATASUS.....	19
--	----

Quadro III: Resumo do delineamento do estudo e das atividades de cada visita.....	34
--	----

Quadro IV: Equivalência de doses entre diferentes corticosteroides inalatórios e dispositivos.....	38
---	----

I. RESUMO

ESTUDO LONGITUDINAL DA FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DA DOENÇA EM PACIENTES COM ASMA GRAVE SOB TRATAMENTO REGULAR

Introdução: O tratamento da asma com corticosteroide inalatório a longo prazo objetiva controlar os sintomas, evitar exacerbações e perda de função pulmonar. O $VEF_{1\text{ pósBD}}$ é o parâmetro de função pulmonar mais reprodutível entre asmáticos e que deve ser utilizado na avaliação do declínio de função pulmonar. A partir de 30 anos de idade é esperado que haja redução inferior a 25ml/ano em indivíduos saudáveis, com diferenças entre os gêneros, podendo aumentar após os 55 anos. **Objetivos:** Estudar a variação longitudinal da função pulmonar, qualidade de vida e o controle da asma em pacientes com asma grave submetidos a tratamento regular em longo prazo; caracterizar a variação da função pulmonar e diferentes respostas ao tratamento inalatório; identificar preditores para o declínio acelerado do VEF_1 . **Métodos:** Estudo prospectivo de vida real com duração de 8 anos, com ao menos 3 visitas completas, sendo 2 após o início do tratamento. A segunda visita (V1), foi realizada após um ano do início do tratamento, foi adotada como basal para comparação com a visita final (V8). Análises comparativas entre V1 e V8 foram realizadas para o controle da asma, qualidade de vida, exacerbações e função pulmonar. Outras características clínicas e sociais importantes para o declínio foram utilizadas em modelos de regressão logística para identificar preditores. Análise de classes latentes (LCA) foi utilizada para classificar grupos em relação à resposta ao tratamento. **Resultados:** 236 pacientes foram avaliados, 2 foram excluídos por apresentar doença cardíaca que interferia no prognóstico da asma e outro por não conseguir realizar exames de função pulmonar com a qualidade exigida no estudo. Cinquenta pacientes não tinham a espirometria basal, sendo excluídos da avaliação de declínio de função pulmonar. Para avaliar o declínio de função pulmonar e análise de LCA, 184 pacientes foram avaliados. Noventa e nove (54%) apresentaram declínio acelerado da função pulmonar, esse grupo era mais jovem, com menor tempo de asma e melhor função pulmonar no período basal (V1). Os preditores associados com perda de VEF_1 foram as exacerbações e melhor VEF_1 no primeiro ano de tratamento. **Conclusão:** alguns pacientes com asma grave apresentam declínio acelerado da função pulmonar, apesar do uso contínuo de corticosteroide inalatório em longo prazo, a despeito dos benefícios clínicos, sobre o controle da asma e a qualidade de vida associados à manutenção do tratamento apropriado. Este grupo de pacientes com asma grave e declínio acelerado de VEF_1 a despeito do tratamento apresentava exacerbações graves mais frequentes no início do tratamento, mas melhor função pulmonar. Este paradoxo é explicado no contexto de dissociação entre função pulmonar e inflamação/remodelamento, compartimentalizando o declínio entre pacientes com função pulmonar próximo à normalidade.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL:

Estudar a variação da função pulmonar, qualidade de vida e o controle da asma em pacientes com asma grave submetidos a tratamento regular em longo prazo.

II.2. SECUNDÁRIOS:

1. Caracterizar a variação da função pulmonar e diferentes respostas ao tratamento inalatório de longo prazo em pacientes com asma grave;
2. Avaliar o controle dos sintomas e a qualidade de vida relacionada à asma, em pacientes sob tratamento a longo prazo e sua relação com a variação da função pulmonar;
3. Identificar se existem fatores preditores para declínio da função pulmonar em pacientes com asma grave.

III. INTRODUÇÃO

Asma é uma doença que induz episódios recorrentes de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Os sintomas de asma decorrem de obstrução variável aos fluxos aéreos, em geral decorrentes de inflamação crônica e hiper-responsividade das vias aéreas (GINA, 2014).

Observa-se que a inflamação crônica gera um processo contínuo de agressão e reparo que pode promover alterações estruturais irreversíveis das vias aéreas inferiores, chamado de remodelamento brônquico (Busse et al, 1999; SBPT, 2012). Por isto, o controle da inflamação é um dos principais alvos do manejo da asma. O corticosteroide inalatório permite o controle dos sintomas, reduz as exacerbações, diminui a hiper-responsividade e as taxas de mortalidade da doença e pode proteger contra o remodelamento brônquico (Boulet et al., 1999; Bai et al., 2007; GINA, 2014).

A Iniciativa Global contra a Asma (GINA) especifica metas, para avaliar o controle da asma, relacionadas com sintomas diurnos, noturnos e uso de medicação de alívio (GINA, 2014). É importante avaliação da frequência e intensidade dos sintomas para caracterização do controle atual (GINA, 2014). A associação de asma não controlada com o risco futuro de exacerbações (Miller et al., 2007), incrementa essa verificação como parte imprescindível do acompanhamento do asmático (GINA, 2014).

Com o aumento do conhecimento da fisiopatologia da asma e o desenvolvimento de medicamentos eficazes, o objetivo do tratamento tornou-se o controle rígido de sintomas e exacerbações (Nathan, 2004). Conforme preconizado pelas principais diretrizes internacionais. Em indivíduos com as formas mais graves da doença, o controle dos sintomas pode ser alcançado com a utilização de doses elevadas de corticosteroides inalados em combinação a β_2 agonistas de longa duração (LABA) (GINA, 2014).

A inflamação crônica e o remodelamento brônquico podem ser responsáveis pelo declínio da função pulmonar em asmáticos (Dijkstra et al., 2006; Lange et al., 2006; Mauad, 2008). Doses adequadas de corticosteroides inalados, utilizados por tempo prolongado, afetam componentes da matriz extracelular brônquica, eosinófilos e mastócitos, reduzindo a espessura da musculatura lisa local e a hiper-reatividade brônquica, controlando a inflamação,

podendo beneficiar a função pulmonar (Sont et al., 1999; Ward et al., 2002). Uma coorte de asmáticos acompanhados por 26 anos evidenciou que os 80% daqueles que usavam corticosteroide inalatório tiveram menor propensão a desenvolver obstrução irreversível (Vonk et al., 2003).

Menor adesão ao tratamento regular, redução precipitada da dose do corticosteroide inalatório, falta de cuidado com o controle ambiental e existência de comorbidades estão relacionadas com a falta de controle da asma (Clatworthy et al., 2009). Atingir um controle ótimo da asma pode reduzir exacerbações durante o tratamento, evitar eventos graves e possivelmente mortes por asma (Nieuwenhof et al., 2006; Fernandes, 2014).

Exacerbações frequentes associam-se a declínio mais rápido da função pulmonar e maior frequência de obstrução não reversível das vias aéreas, em asmáticos (Bai et al., 2007; O'Byrne et al., 2009). Com o controle adequado, evita-se desfechos negativos que podem influenciar o declínio da função pulmonar.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Definição e diagnóstico de asma

Asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica. Para o diagnóstico da doença avalia-se intensidade e variação dos sintomas respiratórios: sibilos, aperto no peito, dispneia e tosse; juntamente com variabilidade da limitação do fluxo expiratório das vias aéreas. Inflamação e obstrução variável das vias aéreas inferiores relacionam-se com a exposição a fatores de risco. Alguns deles podem causar exacerbações ou piora da limitação ao fluxo aéreo, como ocorre com a frequente exposição a aeroalérgenos e ao tabaco, exercícios e mudança climática. (GINA, 2014).

A inflamação na asma é determinada, frequentemente, pela ação de linfócitos T (CD4) com expressão de citocinas Th₂, eosinófilos e mastócitos. O processo inflamatório crônico da asma, juntamente com o ciclo de reparo e lesão em crises, pode levar a remodelamento das vias aéreas, sintomas persistentes e obstrução irreversível das vias aéreas (Mauad, 2008).

A história de sintomas, teste de função pulmonar e a radiografia de tórax, para diagnóstico diferencial, podem ser suficientes para o diagnóstico da asma. Além disso, a função pulmonar determina a gravidade da limitação do fluxo aéreo, tornando-se parâmetro importante de acompanhamento do tratamento e progressão da doença.

IV.2. Epidemiologia, gravidade e controle da asma

A asma é um grave problema de saúde pública em todo mundo. Indivíduos de todas as idades, nos diferentes continentes e países, são afetados por essa doença crônica das vias aéreas. Quando não controlada interfere diretamente nas atividades de vida diária, limita a qualidade de vida e pode causar mortes (GINA, 2014). De acordo com Relatório Global de Asma de 2014, estima-se que 334 milhões de pessoas no mundo tem asma e que 80% das mortes, por asma, ocorrem em países de rendas baixa ou média-baixa (GAN, 2014).

O Brasil, possui uma das maiores prevalências mundiais de asma clínica (18%) e de sintomas de asma (chiado no peito) nos últimos 12 meses (22,6%) (To et al., 2012). Entre adolescentes das grandes capitais brasileiras e de

Salvador, a prevalência de sintomas de asma é estimada em 25,2% e 18,8%, respectivamente (Barreto et al., 2012).

Como parte de comportamento mundial, verifica-se que pacientes com asma utilizam mais medicações para alívio de sintomas do que tratamento preventivo com corticosteroides inalatórios (Rabe et al., 2004). Na América Latina, embora 37% dos pacientes com asma possuam prescrição para tratamento de manutenção, apenas 6% deles usam corticosteroide inalatório regular (Neffen et al., 2005). No Brasil, verificou-se uma baixa adesão ao tratamento de manutenção, independente do controle da asma. Apesar de 41,6% dos pacientes com asma não controlada referirem tratamento de manutenção, apenas 24,1% utilizam corticosteroide inalatório isolado ou associado a β_2 agonista de longa ação (Machioro et al., 2014).

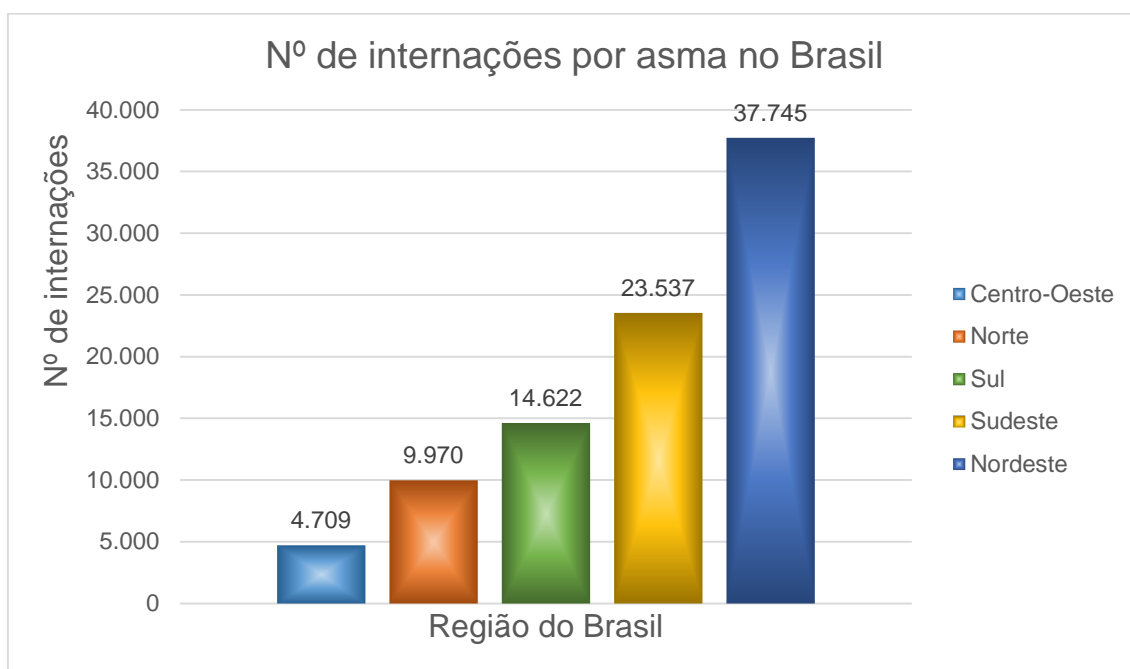
O número de internações por asma no Brasil é relevante para saúde pública (90.583 eventos no ano de 2013 – Gráfico I) (DATASUS, 2015). No Estado da Bahia, estima-se 14.139 internações por asma no ano de 2013, com taxa de 94 internações/100.000hab (DATASUS, 2015).

Quadro I: Número de internações por asma em cada região do Brasil, em 2013, segundo DATASUS.

Região	Nº de internações
Centro-Oeste	4.709
Norte	9.970
Sul	14.622
Sudeste	23.537
Nordeste	37.745
Total	90.583

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Gráfico I: Número de internações por asma no Brasil, separado por região, no ano de 2013.



FONTE: DATASUS in:< <http://tabnet.datasus.gov.br/>>

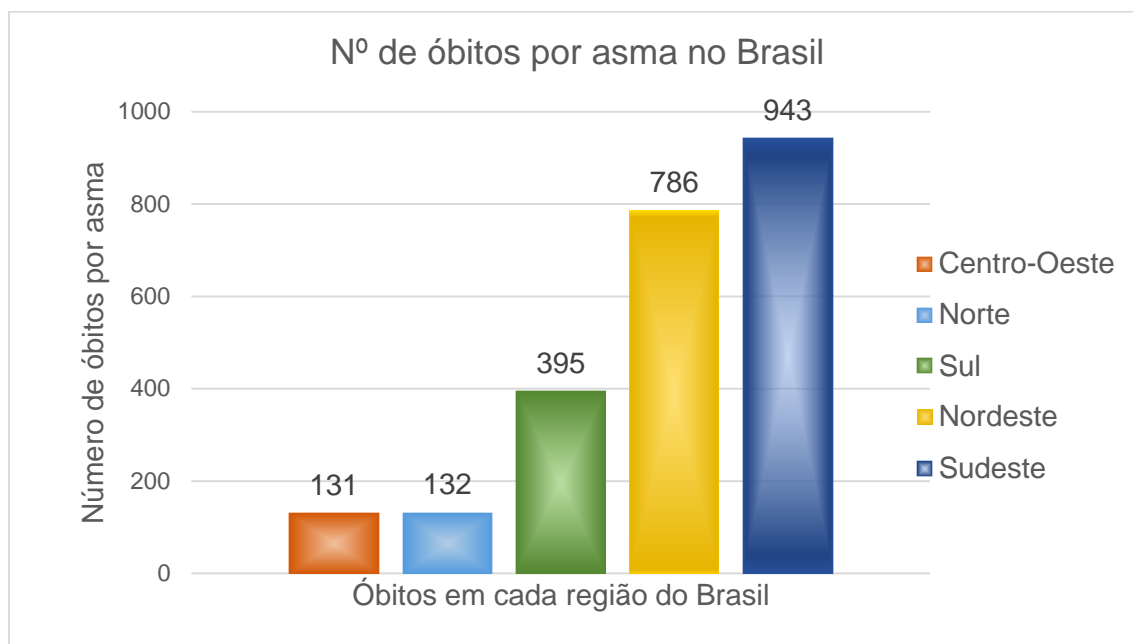
Considerando-se que o tratamento é reconhecido e eficaz, a existência de óbitos torna o panorama da asma ainda mais inaceitável. O Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), mostra em suas estatísticas um total de 2.387 óbitos por asma no Brasil e 218 na Bahia no ano de 2013 (taxa de 1,45 óbitos/100.000hab) (DATASUS, 2015). No Gráfico II está a representação dos óbitos por asma, em 2013, no Brasil.

Quadro II: Número de óbitos por asma nas regiões brasileiras, em 2013, segundo DATASUS.

Região	Nº de óbitos
Norte	132
Centro-Oeste	131
Sul	395
Sudeste	786
Nordeste	943
Total	2.387

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Gráfico II: Número de óbitos ocorridos por asma no Brasil em 2013 e especificados por região.



Fonte: DATASUS in:< <http://tabnet.datasus.gov.br/>>

O Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR) foi criado, em 2003, para atendimento ambulatorial de pacientes com asma grave. O objetivo do programa é contribuir para o controle da asma. Desde sua criação, houve melhora significativa dos indicadores epidemiológicos de asma em Salvador da Bahia (Cruz et al., 2010, Souza-Machado et al., 2010).

Pode-se avaliar a gravidade da doença, da crise ou da obstrução ao fluxo aéreo. A avaliação da gravidade da asma é determinada por parâmetros clínicos e de função pulmonar: sintomas, necessidade de medicamentos, anormalidades fisiológicas com taxas de fluxo reduzidas, despertar noturno e morbidade (Cockcroft & Swystun, 1996; Taylor et al., 2008).

Segundo consenso de especialistas reunidos na OMS, não se pode vincular a definição de asma grave exclusivamente à resposta ao tratamento. Asma grave é definida como asma não controlada com risco de exacerbações graves ou morte e/ou eventos adversos a medicações e/ou morbidades crônicas. Asma grave pode comprometer a função pulmonar, e em caso das crianças, o crescimento e desenvolvimento dos pulmões (Bousquet et al., 2010).

A asma grave ocorre em aproximadamente 5-10% dos indivíduos afetados e possui apresentação clínica, além de mecanismos fisiopatológicos muito heterogêneos. O tratamento preferencial é a combinação de

corticosteroide inalatório e β_2 agonistas de longa ação (*LABA*). Os β_2 agonistas de curta duração (*SABA*) são utilizados para alívio de sintomas e os corticosteroides orais são utilizados para controlar exacerbações (Gaga et al., 2012).

A *American Thoracic Society (ATS)* e a *European Respiratory Society (ERS)* definem exacerbação grave pela necessidade de intervenção terapêutica imediata por piora intensa dos sintomas, com risco de hospitalização ou morte (Reddel et al., 2009). Na exacerbação moderada existe a piora dos sintomas, e é necessário ajuste ambulatorial do tratamento (Reddel et al., 2009). O corticosteroide oral pode ser utilizado em ambos os casos.

Os asmáticos graves são os que sofrem mais com hospitalizações e morte. Dessa forma, são aqueles que mais utilizam recursos de saúde, gerando ônus para o governo e para as famílias (Franco et al., 2009, Cruz et al., 2010).

A classificação de especialistas reunidos na OMS separa os pacientes com asma grave em 3 subgrupos: 1. asma grave não tratada; 2. asma grave difícil de tratar e 3. asma grave resistente ao tratamento (Bousquet et al., 2010).

Enquanto a classificação da gravidade é importante para a instituição do tratamento, o controle da asma é um conceito essencial para o seguimento do paciente, independentemente da gravidade. O controle dos sintomas deve ser avaliado a cada visita, para correto ajuste da medicação, quando necessário.

A grande diversidade nas definições e falta de padronização semânticas, podem gerar dificuldades para interpretar a avaliação do paciente com asma (Taylor, 2008). De maneira geral, deve-se lembrar que controle e gravidade são complementares e não sinônimos. Portanto, pode-se avaliar um asmático com doença grave que está bem controlado, ou um asmático com doença leve e não controlada. A necessidade de ajustes com acréscimo de medicamentos (*step up*) ocorre apenas nesse último.

O controle adequado da asma com medicações, permite ao paciente desenvolver as atividades de vida diária normalmente, minimiza o risco futuro de exacerbações e evita limitação fixa ao fluxo aéreo (Boulet et al., 1999; SBPT, 2012; GINA, 2014). Também evita idas à emergência, uso de corticosteroide oral por exacerbações e melhora a qualidade de vida (Juniper et al., 1992; Bai et al., 2007). Em estudo realizado no Canadá, muitos pacientes (59%) não controlados necessitaram de atendimentos de emergência, enquanto 26% dos pacientes

parcialmente controlados e apenas 15% dos totalmente controlados demandaram esse tipo de atendimento (Chapman et al., 2008).

Conseguir um controle ótimo da asma também reduz o risco de morte (Nieuwenhof et al., 2006), além de ser uma tentativa de prevenir risco futuro de instabilidade no controle da doença e de novas exacerbações por asma (Haselkorn et al., 2009; Bateman et al., 2010).

A asma pode ser uma doença progressiva que determina mudanças estruturais nas vias aéreas causando limitação persistente ao fluxo (Bai et al., 2007). A criança com asma persistente grave tem um risco aumentado de desenvolver obstrução fixa ao fluxo aéreo (Tai, 2014a). Aproximadamente 80% dos pacientes idosos com asma desenvolvem obstrução irreversível das vias aéreas (Reed, 1999).

O correto conhecimento e manejo da asma podem ajudar no controle da doença e prevenir o declínio de função pulmonar de forma acelerada (Lodge et al., 2014). A combinação de monitorização adequada de sintomas, da função pulmonar e otimização do tratamento, tanto da asma como das morbidades associadas, podem facilitar esse caminho (EPR-3, 2007).

Alcançar o melhor controle da asma é a principal meta do tratamento, um consenso entre diferentes diretrizes (Boulet et al., 1999; SBPT, 2012; GINA, 2014). Por ser a asma uma síndrome complexa, a avaliação do controle e ajuste da terapia baseada neste dado não é simples (Ko et al., 2009).

Avaliar o controle da doença é um desafio para os clínicos e especialistas. Um roteiro de perguntas para avaliação de sintomas pode ser feito, baseado nas diretrizes, que atualmente separam sintomas da função pulmonar (GINA, 2014). Como alternativa, podem ser aplicados instrumentos criados para sua análise objetiva, que são validados no Brasil, tais como o questionário para controle da asma (*Asthma Control Questionnaire – ACQ*) e o *Asthma Control Test- ACT* (Juniper et al., 1999; Leite et al., 2008; Nathan et al., 2004; Roxo et al., 2010).

Juntamente com o controle, a verificação de qualidade de vida, consolida-se como elemento importante para avaliar pacientes com doenças crônicas (Juniper et al., 1998). Dispor um questionário específico para a avaliação da qualidade de vida na asma (*Asthma Quality of Life in Asthma – AQLQ*) é uma preciosidade, nem sempre encontrada em outras condições

crônicas. O instrumento verifica o quanto a doença interfere em domínios específicos da vida do paciente como: atividades diárias, emocional, ambiente e sintomas. Um questionário um pouco mais complexo que o de controle foi criado também na Universidade *McMaster*, porém sem um ponto de corte específico. Sua pontuação varia de 1 a 7, maiores valores são condizentes com melhor qualidade de vida, geral ou em seus domínios específicos (Juniper et al., 1992).

O principal tratamento utilizado para a asma, mais efetivo, é o uso de corticosteroides como terapêutica anti-inflamatória. Em modelo experimental, foi verificada menor produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células pulmonares e a sua expressão, incluindo também a redução do número de eosinófilos e células inflamatórias peri-brônquicas, por ação de corticosteroide sistêmico (Miller et al., 2006).

Em ensaio clínico randomizado paralelo, Sont et al. verificaram que a estratégia de ajuste de dose baseado em sintomas e função pulmonar nem sempre é suficiente para avaliação de desfechos clínico e funcional, entre pacientes com asma leve a moderada. Nesse estudo colocou-se a hiperreatividade brônquica como opção somatória para melhor acompanhamento do controle e manejo da asma (Sont et al., 1999).

Haantela e colaboradores demonstraram resultado satisfatório em desfecho clínico, e também na função pulmonar, com indícios de redução na hiper-responsividade das vias aéreas de asmáticos (Haantela et al., 1991). Outro estudo, no mesmo período, mostrou por meio de biópsia brônquica que havia redução da inflamação das vias aéreas por ação dos corticosteroides (Djukanovic et al., 1992).

Portanto, há mais de 20 anos, estudos demonstram bons resultados clínicos e efeito anti-inflamatório do uso de corticosteroides em pacientes com asma. Porém, a maioria deles em pacientes com asma auto referida e leve, em acompanhamentos de curto e médio prazos. Estudos prospectivos e de longo são necessários para melhor observação de desfechos diversos, tanto clínicos como funcionais.

Na asma, a limitação ao fluxo em vias aéreas inferiores é recorrente e pode ser explicada por alguns mecanismos fisiopatológicos: broncoconstrição; hiper-responsividade; edema e remodelamento da via aérea (EPR-3, 2007). É possível que a inflamação crônica e persistente da asma esteja diretamente

associada com o desenvolvimento ou progressão do remodelamento das vias aéreas, interferindo na função pulmonar (Mauad, 2008). Além disso, Chakir et al. demonstraram que pacientes com asma de maior gravidade possuem maior deposição de colágeno tipo I e III do que controles sem asma e aqueles com asma leve; e que esse depósito responde pouco aos corticosteroides (Chakir et al., 2003).

IV.3. Avaliação da função pulmonar

O primeiro espirômetro foi criado em 1852 pelo inglês John Hutchinson e fazia medidas de capacidade vital forçada (CVF) para serem associadas com condições clínicas. Apenas em 1948, as contribuições de Tiffeneau & Pinelli permitiram medir o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a verificação por Gaensler em 1951 que os asmáticos expiravam pouca parcela da CV no primeiro segundo (Spriggs, 1978). Com o avanço do conhecimento em fisiologia pulmonar e melhora da tecnologia dos equipamentos de espirometria, as medidas feitas por eles ficaram mais consistentes.

Os testes de função pulmonar são importantes na medicina respiratória. A espirometria tem papel fundamental para diagnóstico da obstrução de vias aéreas, avaliação de gravidade ou prognóstico, delinear fatores de risco, detectar precocemente doenças pulmonares, monitorar crescimento e declínio da função pulmonar (Quanjer et al., 2012).

A espirometria é um exame não invasivo, que necessita da colaboração do paciente e de esforço rápido e enérgico, assim fornece ao aparelho dados como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF). São feitas habitualmente duas aferições, uma pré e outra pós uso de broncodilatador de ação rápida. Uma razão VEF₁/CVF reduzida, juntamente com redução do %VEF₁, indicam doença obstrutiva. A doença obstrutiva combinada com a reversibilidade após uso de broncodilatador (aumento $\geq 12\%$ e 200mL no VEF₁) estão associados com diagnóstico de asma, em pacientes com quadro clínico sugestivo. Entretanto, valores normais de função pulmonar ou ausência de resposta ao broncodilatador não excluem o diagnóstico de asma, em pacientes com história clínica compatível com a doença (Pellegrino et al., 2005).

A espirometria tem um papel essencial para manejo de pacientes com risco de disfunções respiratórias ou doenças previamente diagnosticadas. A identificação de parâmetros objetivos, que estão associados ou refletem sintomas subjetivos, é importante para que o paciente reconheça a gravidade da doença ou necessidade de melhor manejo. Portanto, favorece a adesão ao tratamento, especialmente em pacientes com asma que não percebem adequadamente a gravidade da sua limitação ao fluxo aéreo, além de aumentar os cuidados para evitar situações que provoquem crises (Parker et al., 2014).

Muitos são os parâmetros avaliados na espirometria para verificação da função pulmonar, seja ela com o objetivo de acompanhar a resposta ao tratamento, o controle da doença ou para fins diagnósticos.

A capacidade vital forçada (CVF) é mais utilizada em provas de função pulmonar e importante na diferenciação de doença restritiva da obstrutiva. A capacidade vital lenta (CV) é valorizada para estimar aprisionamento aéreo, sugerido quando a diferença entre as duas medidas, CVF e CV é significativa (Cohen et al., 2007).

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é a medida mais utilizada para avaliação pulmonar, por ser considerada extremamente reprodutível (SBPT, 2002). Declina proporcionalmente à piora clínica e obstrução, com expectativa de responder positivamente ao tratamento bem sucedido (Terra Filho, 1998). Também é utilizado para avaliação de resposta ao broncodilatador (BD), sendo positiva ao aumentar 200ml e 12% entre os dois períodos do exame (pré e pós BD). Além disso, pode ser considerado marcador funcional para risco de mortalidade precoce (James et al., 1999; Phillips et al., 2001; Young et al., 2007).

Relação VEF_1/CVF é a medida originada da divisão dos dois parâmetros avaliados que devem seguir os critérios de escolha da melhor curva (SBPT, 2002), utilizado para definição de distúrbio obstrutivo e em especial para avaliação de obstrução persistente ao fluxo aéreo que caracteriza a DOPC (GOLD, 2015).

O volume expiratório forçado nos seis primeiros segundos (VEF_6) é uma medida de volume que tenta reduzir variações relativas ao tempo de finalização do exame. A manobra de CVF exige total colaboração do paciente para que ele esvazie o pulmão completamente. Naqueles com obstrução grave isso pode

demorar mais que 20 segundos e tornar o exame extenuante (Perez-Padilla et al., 2007).

A relação VEF_1/VEF_6 pode ser avaliado como alternativa para indicar obstrução de forma similar à relação VEF_1/CVF . Esse novo parâmetro conseguiu identificar 94% das obstruções com boa correlação com a relação VEF_1/CVF , em pacientes com DPOC, demonstrando boa utilidade em triagens (Lundgren et al., 2007; Perez -Padilla et al., 2007). É interessante a utilização dessa variável como alternativa para reduzir o tempo do exame e torná-lo menos exaustivo no paciente com asma grave. Devido à presença de obstrução de vias aéreas inferiores acentuada, há uma necessidade de longos períodos de manobra para atingir o platô da CVF no exame e indicar a finalização.

$FEF_{25-75\%}$ é o fluxo médio, considerado esforço independente, mas dependente da CVF. Sua grande variabilidade na população justifica a pouca utilização como marcador diagnóstico (SBPT, 2002). Porém, avalia-se como preditor de gravidade, necessidade de maiores doses de corticosteroide e exacerbações em crianças (Rao et al., 2012).

Utilizar equações de referência da população estudada e a escolha correta dos parâmetros são importantes para o avaliador (Pereira et al., 2007). São necessárias pelo menos 3 curvas aceitáveis e 2 reprodutíveis, na avaliação da qualidade do exame. Preenchidos os critérios de aceitação, as curvas devem ser classificadas, de acordo com a reprodutibilidade: qualidade A – diferenças máximas para CVF e VEF_1 nas duas melhores curvas $< 150\text{ml}$ e para o pico de fluxo expiratório (PFE) $< 10\%$; qualidade B – diferenças máximas para CVF e VEF_1 nas duas melhores curvas $< 200\text{ ml}$ e para o PFE $< 15\%$ (ATS, 1995).

A presença de reversibilidade nos pacientes asmáticos já foi critério de diagnóstico e exclusão de outras doenças. Atualmente, existe o conhecimento de um perfil de asmáticos que não possuem resposta ao BD. É necessário investigar fatores de risco para a perda da reversibilidade em asmáticos, em especial, aqueles com doença grave. Quando a gravidade da asma é desenvolvida na infância, o risco se torna mais evidente (GINA, 2014; Tai et al., 2014a; McGeachie et al., 2016).

Em 2012, foi sugerido um modelo de equação de referência universal, utilizando os limites inferiores da normalidade (*LLN*), com padrões étnicos generalizados e que pudessem ser utilizados em todo o mundo. A justificativa

seria reduzir o número de diagnósticos de obstrução falso positivos ou negativos, mais presentes nas faixas etárias extremas, divergência dos diagnósticos gerados por equações de referência locais, além de facilitar a comparação de resultados entre os centros (Quanjer et al., 2012).

Porém, Pereira e colaboradores verificaram diferenças entre a equação brasileira (Pereira et al., 2007) e a proposta pela *GLI (Global Initiative for Lung Function)*. Verificou-se que esse ajuste para uma população caucasiana brasileira não mostrou boa correlação. O *LLN* equacionado pela *GLI* subestimou diagnósticos de distúrbios restritivos e obstrutivos, nessa população. Sugerindo a necessidade da utilização de equações locais, mesmo empregando o *LLN* como padrão (Pereira et al., 2014).

IV.4. Asma e função pulmonar a longo prazo

Fenótipos sibilantes determinados na infância podem ter uma forte influência no crescimento máximo pulmonar. A porção não respiratória da árvore brônquica está completa na 16ª semana de gestação, porém cerca de 85% dos alvéolos se desenvolvem somente após o nascimento (Smith et al., 2010). Já o crescimento numérico desses alvéolos se completa aos 2 anos de idade, a expansão e crescimento alveolar e brônquico ocorrem juntamente com o crescimento torácico até a adolescência tardia, em mulheres, e aproximadamente, 20 anos nos homens (Lodge et al., 2014).

O adolescente tem seu crescimento acompanhado pelo aumento do VEF_1 e CVF na espirometria, diferente do crescimento de vias aéreas e parênquima pulmonar. O VEF_1 e CVF não crescem na mesma proporção, portanto a razão VEF_1/CVF cai, gradualmente, com a idade, e tem seu pico máximo estimado em 20 anos nas mulheres e 25 anos nos homens (Janssens et al., 1999).

Após 30 anos é esperado uma redução gradual na função pulmonar, em pessoas não tabagistas e sem nenhuma doença crônica pulmonar. Diferenças entre os gêneros demonstram um declínio, de 20 e 26ml/ano de volume (VEF_1), para mulheres e homens, respectivamente (Pereira et al., 2007). De maneira geral, o declínio esperado é de 25ml/ano, idade dependente, para uma população saudável (Silva et al., 2005; Quanjer et al., 1993). Janssens considerou uma média (30ml/ano) um pouco maior, ponderando sobre

resultados de estudos transversais sobre declínio de função pulmonar, mas ressalva a possibilidade de super valorização, por não avaliarem estudos longitudinais (Janssens, 2005).

A idade está diretamente relacionada com modificações estruturais na caixa torácica a nível muscular e óssea que alteram a complacência e reduzem a mecânica respiratória (Estenne et al., 1985). Perda óssea pode alterar ainda a postura, modificando o padrão respiratório em indivíduos saudáveis, mesmo sem histórico de doença pulmonar prévia (Cummings & Melton, 2002; Janssens, 2005).

Doenças crônicas, sejam elas obstrutivas ou restritivas, dificultam a ventilação e funcionamento adequado do sistema respiratório. Sendo assim, espera-se que indivíduos asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tenham um declínio da função pulmonar mais rápido que o fisiológico (Fletcher & Peto, 1977). Porém, nem sempre é encontrado esse desfecho, como na coorte de Melbourne em que crianças diagnosticadas com asma leve e grave na infância, tiveram queda na função pulmonar semelhantes entre si e em relação aos controles (Tai et al., 2014b). Por isso, além do diagnóstico, da idade e tempo de doença, é necessário estudar outros fatores de risco relacionados ao declínio mais acentuado da função pulmonar em pacientes com asma, que muito provavelmente resulta em obstrução irreversível das vias aéreas.

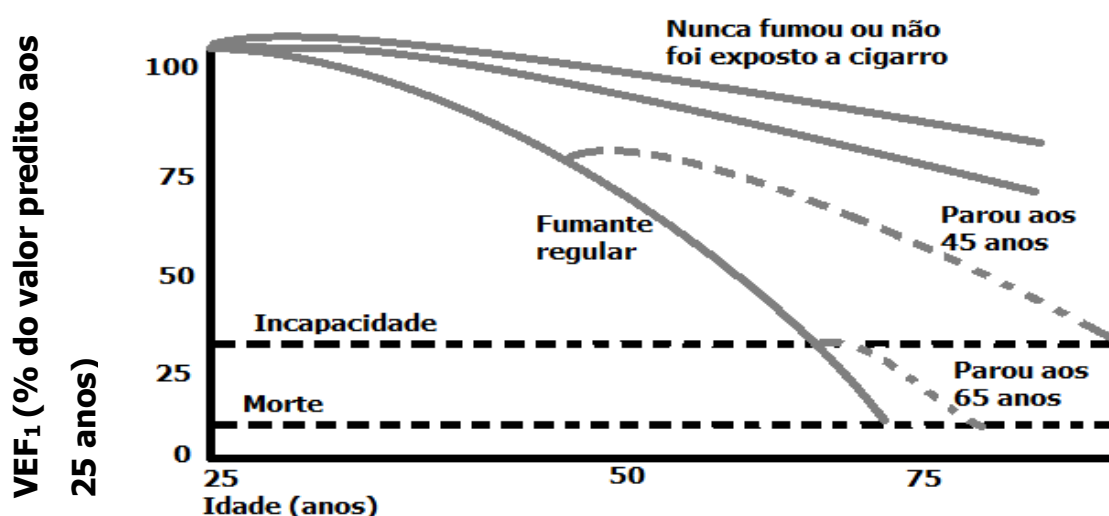
O tabagismo está associado a declínio acelerado da função pulmonar, independentemente da idade. A redução da função pulmonar, em sujeitos saudáveis, pode ser percebida a partir de 26 anos e tornar-se mais acentuada em idades mais avançadas, após os 50 anos. Em pacientes asmáticos, o tabagismo é um fator de risco adicional para sibilância persistente e perda de função pulmonar (Peat et al., 1990, Jaakkola et al., 1991, Sears et al., 2003).

A asma é uma doença com apresentações clínicas e mecanismos fisiológicos diversos (Gaga et al., 2012). Existem pacientes com sintomas e função pulmonar correlatas, entretanto, por vezes, esses dois aspectos são bem divergentes. Por ser uma doença heterogênea, diferentes fenótipos se apresentam, considerando os aspectos clínicos e/ou funcionais (Haldar et al., 2008).

Estudos relatam que o tratamento com corticosteroide inalatório regular demonstra influência positiva sobre o VEF₁, melhorando os valores desse parâmetro funcional (Lim et al., 1999; Haantela et al., 1991).

Há, aproximadamente, quatro décadas discute-se a perda de função pulmonar dependente da idade, avaliada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Inicialmente, a observação feita em pacientes com DPOC e fumantes crônicos mostrou que havia uma redução na função pulmonar mais rápida, nesses, que naqueles não fumantes de mesma idade (Figura I) (Fletcher & Peto, 1977). Além disso, houve a associação com a mudança do hábito tabágico e a inclinação da curva de declínio de função pulmonar, mostrando uma tendência à aproximação da normalidade. O tratamento precoce da DPOC também apareceu como variável modificadora do gráfico (Fletcher & Peto, 1977; Donaldson et al., 2003).

Figura I: Comportamento do declínio do VEF₁ entre DPOC, fumantes e não fumantes, incluindo ex-fumantes que interromperam o tabagismo aos 45 ou 65 anos, tendo óbito como desfecho.



FONTE: Fletcher & Peto (1977)- traduzido.

Na asma, a inflamação crônica pode ser um dos determinantes do declínio de função pulmonar. Quanto mais grave essa inflamação, maior também a gravidade da doença e a possibilidade do aceleração de perda no VEF₁. Esse desfecho pode vir associado a outros fatores, como exacerbações graves e hospitalizações (Miller et al., 2006, Bai et al., 2007). Controlar os sintomas e

evitar novas exacerbações são, provavelmente, os caminhos para evitar perda de função pulmonar mais rápida, em pacientes com asma (Bateman et al., 2010). Por isso, recomenda-se o uso das medicações de controle, em especial os corticosteroides, e em longo prazo.

Um grande estudo populacional na cidade de Copenhagen com 15 anos de acompanhamento encontrou um declínio de VEF₁ maior em asmáticos (-38ml/ano) que em não asmáticos (-22ml/ano). Nesse estudo, a presença de hipersecreção e tabagismo influenciaram a velocidade da perda de função pulmonar (Lange, 1998).

Estudos longitudinais, que acompanham pacientes asmáticos, desde a infância, permitem avaliação do desenvolvimento pulmonar e clínico desses pacientes. Ter asma grave na infância, aparece como fator de risco em desenvolver obstrução fixa (Sears et al., 2003; Tai et al., 2014a). Essa condição funcional pode ser um dos marcadores do declínio acelerado da função pulmonar, ou o inverso, o declínio acelerado pode levar a obstrução fixa.

Estudam-se algumas características clínicas e sócio demográficas, tais como fatores de risco para o aceleração da queda de função pulmonar em asmáticos, dentre elas: o tabagismo, a duração da doença, idade, gênero, sensibilidade a aspirina, necessidade do uso de corticosteroide inalatório, atopia e reversibilidade da obstrução com broncodilatador (Dijkstra et al., 2006; Matsunaga et al., 2014). Os artigos reportam resultados inconsistentes, talvez por usarem populações diversas, metodologias distintas, critérios de gravidade e de diagnóstico variados.

O tratamento regular com corticosteroide inalatório (CI) é associado com menor inflamação de vias aéreas, e vem sendo utilizado na expectativa de reduzir o risco de remodelamento. Dijkstra et al. demonstraram uma redução significativa no declínio de função pulmonar em homens tratados com CI por, aproximadamente, 14 anos, dose dependente (Dijkstra et al., 2006). Lange et al. conseguem o mesmo benefício com uso de CI após 10 anos de acompanhamento, demonstrando menor perda de função pulmonar entre pacientes que utilizaram CI regularmente, comparados com aqueles que não usavam, inclusive entre pacientes tabagistas (Lange et al., 2006).

Grandes estudos de base populacional nos indicam alguns prováveis fatores de risco para a aceleração do declínio fisiológico da função pulmonar,

assim como uma provável ação protetora do corticosteroide inalatório a médio e longo prazo. Entretanto, há necessidade de avaliar, no plano individual, fatores de risco para perda rápida de VEF₁, entre pacientes com doença grave, diagnosticados com critérios clínicos e funcionais bem definidos e que utilizam corticosteroide inalatório a longo prazo.

V.CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

V.1- Casuística:

Os pacientes deste estudo foram selecionados consecutivamente a partir da triagem de pessoas encaminhadas com suspeita de asma grave, sem acesso a tratamento adequado, provenientes de comunidades de baixa renda na cidade de Salvador. A admissão no ambulatório Central do Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR) da amostra avaliada no presente estudo ocorreu entre janeiro de 2003 e dezembro de 2006.

O Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR) foi criado em 2003 para atender pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), com asma grave. Esse programa tem três componentes: assistência, ensino e pesquisa como os pilares de sua conformação. Uma vez inscritos, os pacientes recebem atendimento multidisciplinar e medicamentos gratuitos com a combinação de corticosteroide inalatório e β_2 agonista de longa ação (LABA), que aliviam os sintomas e previnem exacerbações dos sintomas da asma, possibilitando o controle da doença.

Os critérios de inclusão foram: ter diagnóstico de asma grave sem tratamento adequado regular, ter idade superior a 12 anos e concordar em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Não foram incluídos aqueles indivíduos com história de tabagismo superior a 9 anos/maço, fumantes ativos, com outras doenças respiratórias e morbidades que pudessem interferir no prognóstico da asma, tais como DPOC, insuficiência cardíaca, tuberculose ativa ou sequelas com acometimento > 25% dos campos pulmonares na radiografia. Foram excluídos pacientes que não obtiveram qualidade mínima (A ou B) nas espirometrias avaliadas seriam.

O diagnóstico de asma grave observado seguiu os critérios preconizados pelas diretrizes vigentes (NIH-NHBLI Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 1997; GINA, 2002): (i) sintomas diários de asma; (ii) limitação de atividades diárias (sintomas com esforços mínimos); (iii) sintomas noturnos > 2 vezes na semana; (iv) uso de broncodilatadores: ≥ 2 vezes ao dia; ou (v) Pico de fluxo expiratório (PEF) ou VEF₁: <60% do predito.

O diagnóstico de asma foi verificado na admissão e auditado na última visita do estudo, por 2 médicos independentes. Uma terceira opinião médica era solicitada em caso de discordância na classificação. Para avaliação, utilizou-se

critérios clínicos, radiológicos e de função pulmonar. Tomografia computadorizada de alta resolução seria solicitada pelo médico, caso achasse necessário.

V.2- Delineamento do estudo:

Trata-se de um estudo longitudinal de vida real com duração média de 8 anos.

Os pacientes participaram de ao menos 3 visitas completas durante o estudo (resumidas no Quadro III):

Visita 0 (V0 – admissão): atendimento médico para confirmação de diagnóstico e verificação dos critérios de inclusão e exclusão. Admissão no ProAR, realização de espirometria, teste cutâneo, verificação de rinite associada, início do tratamento medicamentoso e assistência farmacêutica.

Visita 1 (V1 – 1º ano): atendimento multidisciplinar (médico, enfermeira e farmacêutico), repetição de espirometria, preenchimento do ACQ e AQLQ com entrevistador, registrados dados sobre admissões em emergência e hospitalizações no ano anterior, avaliação da gravidade da rinite de acordo com a Classificação da Iniciativa ARIA (Bousquet et al., 2001).

Visita 8 (V8 – final): atendimento multidisciplinar, realização de espirometria, teste cutâneo e radiografia de tórax. Preenchimento do ACQ, AQLQ. Avaliação da necessidade de pulsos de corticosteroide oral, visitas a serviços de emergência e hospitalizações considerando o ano anterior, histórico de internação em unidade de terapia intensiva por asma, pelo menos uma vez. Avaliação da presença e gravidade de rinite crônica de acordo com a Classificação da Iniciativa ARIA (Bousquet et al., 2008), refluxo gastro-esofágico (DRGE) e outras morbidades associadas a asma.

Após admissão, os pacientes foram acompanhados no ambulatório e entre as visitas do estudo, todos participavam da rotina do ambulatório:

- Atividade mensal: recebimento gratuito de medicamentos inalatórios para asma (*LABA*, corticosteroide inalatório e *SABA*) com dispensação realizada por farmacêutico para orientação quanto ao uso correto e avaliação quanto à adesão ao tratamento, atividades educativas com profissionais preparados a elucidar dúvidas sobre a doença e morbidades associadas;

- Atividade trimestral: consulta com equipe multidisciplinar (enfermeiros e pneumologistas), para determinação do controle da asma, ajuste da dose das medicações prescritas, e coleta de relatos sobre exacerbações da asma, com necessidade de atendimento em emergência ou internação hospitalar;
- Atividade anual: realização de espirometria realizada por técnico treinado e/ou fisioterapeuta certificado pela SBPT.

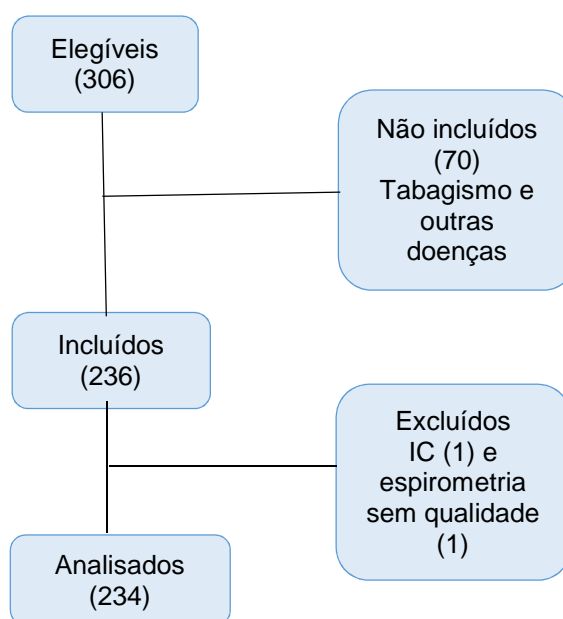
O tratamento inicial dos pacientes era, preferencialmente, a combinação de corticosteroide inalatório com *LABA*. Na avaliação trimestral por médicos pneumologistas, aqueles que relatavam visitas a emergência ou hospitalizações tinham o incremento na dose de corticosteroide prescrita. Caso esses desfechos não fossem relatados, a redução da dose era avaliada e eventualmente prescrita.

A gravidade de rinite foi avaliada pelo médico assistente, considerando rinite moderada/grave quando apresentasse um ou mais dos sintomas a seguir: distúrbio do sono, limitação nas atividades de vida diária, lazer, esporte, no desempenho escolar ou no trabalho.

Quadro III: Resumo do delineamento do estudo e das atividades de cada visita.

V0 - admissão	V1 – um ano depois V0	V8 – 7 anos depois V1
Assinatura de TCLE Atendimento Médico História de exacerbações (emergência e CO no último ano) Espirometria Avaliação de rinite Dispensação de medicamentos (início)	Atendimento multidisciplinar História de exacerbações (emergência e CO no último ano) Classificação de gravidade de rinite Espirometria ACQ AQLQ	Atendimento multidisciplinar História de exacerbações Avaliação da gravidade da rinite e DRGE Teste Cutâneo (Atopia) Espirometria ACQ AQLQ

Diagrama I: Fluxograma de inclusão e avaliação no estudo



V.3 - Instrumentos:

V.3.1- Função pulmonar

As espirometrias foram realizadas sem o uso da dose matinal da medicação para asma, por técnica treinada ou fisioterapeuta certificada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), usando espirômetro Koko® (*PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA*), seguindo o protocolo da *American Thoracic Society* (ATS, 1995) e padrões de normalidade para a população brasileira (Pereira et al., 2007). Os pacientes realizaram o teste sentados e com clipe nasal. A calibração do espirômetro foi realizada diariamente seguindo as instruções do fabricante e ajustando a temperatura e a umidade do ar no local da coleta com uma seringa injetora de três litros (KOKO®, *Ferraris, EUA*).

Para realizar o exame era necessário ter história livre de exacerbação, gripe ou infecção respiratória no último mês. A reversibilidade ao broncodilatador foi considerada positiva quando houve aumento do $VEF_1 \geq 200\text{ml}$ e 12% em relação ao valor pré-broncodilatador (Pelegriño et al., 2005). O broncodilatador utilizado foi o salbutamol na dose de 400mcg.

A escolha da melhor manobra foi feita manualmente: utilizando apenas MEF (Manobra expiratória forçada) consideradas válidas, ou seja, sem diferir

mais do que 10% no PFE. Os valores de CVF e VEF₁ são os maiores entre as curvas válidas. A seleção dos fluxos tais como o FEF_{25-75%} e FEF_{50%}, foi realizada da “melhor manobra”, aquela com a maior soma de VEF₁ e CVF (ATS, 1995; SBPT, 2002).

A espirometria da V0 foi considerada na admissão, com no máximo 2 meses de tolerância. A da V1 foi considerada após um ano de tratamento, servindo como basal para cálculo do declínio da função pulmonar. O declínio de função pulmonar resulta da redução do VEF₁ em valor absoluto pósBD final comparada ao valor basal, dividindo-se pelo tempo de acompanhamento. A variação da função pulmonar foi apresentada em mililitros por ano (ml/ano).

V.3.2- Teste alérgico cutâneo:

Teste alérgico cutâneo com leitura imediata foi realizado, na V8, utilizando 14 aeroalérgenos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Apergillus flavus*, *Apergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *epitélio de cão*, *epitélio de gato*, *Blatella germânica*, *Periplaneta americana*, *Paspalum notatum* (Bahia grass), *Cynodon dactylon* (Bermuda grass) (GREER®), *Blomia tropicalis* (FDA allergenics). Como controle negativo foi utilizada solução salina e como controle positivo a histamina. A puntura manteve um padrão de 2 cm de distância para colocação dos alérgenos. O teste foi considerado positivo com a pápula superior ou igual a 3 mm a partir do controle negativo (Bousquet et al.,2012). Os responsáveis pelos exames foram treinados para evitar testes falso-negativos ou falso-positivos. Um médico alergologista realizou a interpretação de todos os exames.

Os pacientes foram orientados a suspender medicações que poderiam interferir no resultado dos testes: anti-histamínicos de longa ação (2ª geração); antidepressivos tricíclicos (Doxepina, Amitriptilina, Nortriptilina...) - 7 dias; anti-histamínicos de ação curta (1ª geração) e antigripais; antidepressivos inibidores de monoaminaoxidase (isocarboxazida, iproniazida, fenelzina, toloxatona, befloxatona); antagonistas H₂ (Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nezatidina...) e β₂ bloqueadores (Timolol, Propanolol, Atenolol, Levobunolol...) - 3 dias.

V.3.3- Avaliação dos sintomas e da qualidade de vida:

O controle da asma foi avaliado com o Questionário para Controle da Asma (ACQ₆) (Juniper et al., 1999), validado para o português do Brasil em 2008. Para a elaboração do instrumento, foi solicitado a 100 especialistas em 18 países que classificassem por ordem de importância o que seria essencial para avaliação do controle da doença. A resposta de 91 deles deu a base para as 5 questões sobre os sintomas que foram utilizados no instrumento final, a sexta pergunta do questionário avalia a necessidade do uso de SABA e a sétima considera a função pulmonar por meio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) (Juniper et al., 2001).

Os pacientes respondem ao questionário ACQ com base na semana prévia e cada questão tem escore que varia de 0 (melhor controle) a 6 (pior controle possível). O resultado foi um instrumento que pode ser usado em sua totalidade (com 7 questões) usando o componente funcional, com apenas 6, incluindo os sintomas e uso de medicação de alívio e na versão reduzida com 5 questões (Juniper et al., 2001; 2005). Na validação brasileira, (Leite et al., 2008), o escore de 1,5 foi associado como ponto de corte para a identificação de asmáticos não controlados, na versão com 6 questões (Juniper et al., 1999, Leite et al., 2008).

O questionário de qualidade de vida em asma (AQLQ) é composto por 32 questões divididas em 4 domínios: atividades, sintomas, emocional e ambiente. Este questionário relaciona estes domínios e sua interferência na qualidade de vida (QV) pela asma, nos 15 dias anteriores a aplicação. O escore do AQLQ varia de 1 a 7 pontos. A maior pontuação indica melhor qualidade de vida. (Juniper et al., 1993). O questionário foi validado em português (Silva & Silva, 2007)

Alguma variação na pontuação, entre duas avaliações, representa pouca melhora (0,5), melhora moderada (1,0) e melhora acentuada clinicamente importante na QV (1,5), quando a variação é negativa tem-se a mesma graduação e escores para piora clinicamente importante: pouca (-0,5), moderada (-1,0) ou acentuada (-1,5) piora (Juniper et al., 2001).

V.4- Caracterização das variáveis:

O desfecho clínico de interesse utilizado como variável dependente foi o declínio do VEF₁ em valor absoluto após uso de broncodilatador. Foi utilizado como variável contínua e como categorias indicando ausência ou presença de declínio da função pulmonar (<25ml/ano ou ≥25ml/ano).

As variáveis independentes coletadas foram:

- o dados antropométricos (altura, peso, índice de massa corpórea, bioimpedância corporal, circunferências de quadril e cintura);
- o sociodemográficas (gênero, idade, escolaridade, renda, cor de pele);
- o clínicas (tempo de sintomas, tempo de sintomas persistentes, tempo de seguimento, tempo sem tratamento, uso de corticosteroide oral, idas à emergência, internação por asma, intubação prévia ou necessidade de internação em unidade de terapia intensiva -UTI, história de tabagismo ativo atual ou passado, exposição ambiental, atopia a partir do teste cutâneo, morbidades associadas: hipertensão, diabetes, doença do refluxo gastro-esofágico, rinite e sua gravidade, obesidade, adesão ao tratamento medicamentoso, dose de corticosteroide inalatório atual e acumulado, IgE, eosinófilos, controle da doença, qualidade de vida, esses 2 últimos por meio de questionários específicos e validados).

A dose de corticosteroide inalatório foi expressa em dose equivalente de budesonida, respeitando equivalência de beclometasona (CFC) ou (HFA) e fluticasona, conforme Quadro IV (GINA, 2014).

Quadro IV: Equivalência de doses entre diferentes corticosteroides inalatórios e dispositivos.

Budesonida	Beclometasona (HFA)	Beclometasona (CFC)	Fluticasona
800 mcg	500 mcg	1000 mcg	500 mcg

FONTE: GINA (2012)

A adesão medicamentosa foi calculada a partir dos dados em prontuário da farmácia (dispensação de medicamento durante o seguimento). A dose cumulativa de corticosteroide inalatório foi calculada a partir da soma de todo medicamento retirado na farmácia e dividido pelo tempo total de acompanhamento ($\text{Dose dispensada} / \text{Tuso} + \text{Tfaltoso}$), corrigindo assim pela adesão.

O período sem tratamento adequado foi calculado a partir da diferença entre a idade de início de sintomas e idade de admissão no ProAR.

V.5- Análise estatística:

Para tabulação dos dados e análise dos mesmos utilizou-se o *software Statistical Package the Social Sciences* para *Windows*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

As variáveis descritivas foram apresentadas por medidas de tendência central e dispersão: média, mediana, desvio padrão, amplitude interquartil. A associação entre variáveis foi avaliada por meio de teste *Wilcoxon* ou *Friedman*, *McNemar*, para grupos pareados, a depender da quantidade de grupos comparados e do tipo de variável. *Mann-Whitney* e *Kruskal Wallis* foram usados para grupos não pareados. Regressão logística foi utilizada para identificar preditores para declínio acelerado da função pulmonar.

Para análise de análise de classes latentes, utilizou-se o programa MPlus versão 5.0.

V.6- Aspectos éticos:

Este projeto respeita as determinações da resolução 466/12 do CONEP. Faz parte de estudo mais amplo da coorte do ProAR que foi aprovado sob a resolução nº 46/2003 e do projeto " Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave" aprovado sob resolução nº 99/2009, pelo Comitê de ética da UFBA. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

ARTIGO 1

“Longitudinal trends in clinical characteristics and lung function of patients with severe asthma under treatment in Brazil”.

(BMC Pulmonary Medicine Submetido, vide Normas de Publicação no ANEXO 8 e *Cover letter* no ANEXO 9)

Longitudinal trends in clinical characteristics and lung function of patients with severe asthma under treatment in Brazil.

Almeida PCA¹, Ponte EV², Souza-Machado A³, Cruz AA⁴.

1. Paula Cristina Andrade Almeida

Academic degree: Master of sciences - fisioterapia.proar@gmail.com

Affiliation: ProAR – Center of Excellence for Asthma of Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

2. Eduardo Vieira Ponte

Academic degree: MD - evponte@yahoo.com.br

Affiliation: Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo, Brazil

3. Adelmir Souza-Machado

Academic degree: MD – adelmirm@gmail.com

Affiliation: Dean of the Institute for Health Sciences of UFBA and Coordinator of ProAR, Salvador, Brazil

4. Álvaro Augusto Cruz

Academic degree: MD – cruz.proar@gmail.com

Affiliation: Head of Center of Excellence for Asthma of UFBA, Salvador, Brazil

Authors declare no conflict of interest in relation to this manuscript.

Financial support: Alvaro A. Cruz was awarded a grant to constitute the Centre of Excellence for Asthma of UFBA from the National Research Council and (CNPq) and the Foudation for Research Support of State of Bahia (FAPESB), Edital 020/2009 - PRONEX – 6353 – PNX0018/2009.

Abstract

Background: The structural changes of the respiratory system related to ageing determine lung function decline in healthy subjects after 25 years of age. An annual reduction of 25 ml in Forced Expiratory Volume in one second (FEV₁) is expected. We aimed to describe the longitudinal lung function variation of subjects with severe asthma receiving appropriate treatment. **Methods:** Consecutive outpatients enrolled in a Brazilian reference clinic between 2003 and 2006 were invited to participate. The study participants were followed up for a median of 8 years, and were evaluated with spirometry in 3 distinct occasions (V₀, V₁ and V₈), at least. At V₀, upon enrollment, subjects with severe untreated asthma were evaluated by a specialist, had their health resource utilization in the last 12 months recorded, and performed spirometry. In V₁, one year after V₀, under proper management, subjects repeated the procedures and answered the Asthma Control Questionnaire (ACQ) and the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). In the last study visit (V₈), seven years after V₁, all patients underwent a pre and post-broncodilator (postBD) spirometry, skin prick test for aeroallergens, answered the ACQ and the AQLQ and had another interview with the specialist. **Results:** 234 subjects were followed up between V₀ and V₈. A comparison between spirometries of V₁ and V₈, after the initial improvement has supposedly reached a plateau, shows that the FEV₁ and FVC declined significantly both in absolute and percent of predicted values. FEV₁postBD did not change significantly between V₀ and V₁, but declined by 27.1 (-51.1 – 1.4) ml/yr between V₁ and V₈. **Conclusions:** currently available treatment with a combination of inhaled corticosteroids and LABA may not be sufficient to prevent lung function decline in subjects with severe asthma. **Keywords:** asthma, pulmonary disease, longitudinal studies, spirometry.

Background

Ageing is associated with reduced chest wall compliance, impaired respiratory muscle performance and decrease of lung elastic recoil. The structural alterations of the respiratory system related to ageing determine lung function changes of healthy subjects after 25 years old. An annual reduction of 25 ml in Forced Expiratory Volume in one second (FEV₁) is expected in subjects after 25 years of age¹, rising to 38 ml in subjects above 65 years old².

Studies of cohorts of subjects with asthma demonstrated that the disease can accelerate lung function decline^{3,4}. A baseline FEV₁, longer disease duration,

ageing and greater FEV₁ variability are related to lung function decline above the average among subjects with asthma^{5,6,7}.

Longitudinal studies demonstrated that inhaled corticosteroids may reduce lung function decline among adults and children with uncontrolled asthma, especially if associated with Long Acting Beta 2 Agonist (LABA)^{8,9,10,11,12}. However, most trials had a short follow-up period. One retrospective study of subjects with asthma diagnosed by physician¹³ and a prospective study of subjects with self-reported asthma¹⁴ aimed to evaluate the effect of inhaled corticosteroids on long-term trends of lung function. Both of these long-term observational studies indicated that inhaled corticosteroids reduce the decline in lung function of subjects with asthma, as compared to subjects not using inhaled corticosteroids. A retrospective study of subjects with severe asthma treated for 10 years indicated that the decline in FVC is more evident than FEV₁, suggesting that small airway susceptibility may be the cause of rapid disease progression. Aging, exacerbations of asthma, and use of systemic corticosteroids were related to excess FVC decline¹⁵.

However, there remains a gap in the knowledge about the effect of proper treatment with inhaled corticosteroids in the long-term trends of lung function of subjects with previously untreated severe asthma. It is unknown whether sustained treatment with high dose of inhaled corticosteroids can keep lung function decline of subjects with severe asthma within the physiological range. The aim of our study was to describe the longitudinal lung function variation of subjects with severe asthma receiving appropriate treatment with inhaled corticosteroids and LABA regularly (adherence $\geq 80\%$).

Methods

Study population

Consecutive outpatients enrolled on the Program for Control of Asthma in Bahia (ProAR) between 2003 and 2006 were invited to participate. ProAR was established to assist subjects with untreated severe asthma from the Brazilian National Health System (SUS). This Program has three components: health care, building capacity and research. All subjects enrolled received multidisciplinary assistance, underwent spirometry, took part of an educational program and received free medication: a combination of an inhaled corticosteroids and a long acting β_2 agonist (LABA), in addition to rescue salbutamol spray.

We included subjects with severe asthma according to the NIH-NHBLI Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 1997¹⁶ and GINA 2002 criteria¹⁷. In brief, they had asthma and any one of: (i) daily or continuous symptoms; (ii) activities limited daily (symptoms with minor efforts); (iii) nocturnal symptoms > 2 times a week; (iv) use of bronchodilators: ≥ 2 times a day; or (v) Peak Expiratory Flow (PEF) or FEV₁: <60% of predicted. Subjects were not receiving regular treatment until enrollment, their age was ≥ 12 years old. Subjects with a smoking history > 9 pack/years, current smoking, other lung diseases or other conditions that could possibly interfere in the evaluation of asthma, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), tuberculosis, heart failure (HF) were not included.

A sample calculation was performed and the size of sample composed by 171 subjects it should be enough to achieve a power of 99.8% to detect differences between two groups with differences in FEV₁ at least of 5.5%.

The diagnosis of asthma was audited and confirmed before the last study visit, by 2 independent specialists. The opinion of a third specialist was requested in case of disagreement about diagnosis or exclusion. For the validation of asthma diagnosis, we used the clinical history, previous lung function tests (to confirm variable airflow obstruction) and chest radiography (to exclude other lung diseases). All patients were evaluated for the presence of concomitant chronic rhinitis and other relevant comorbidities.

The Institutional Review Board of MCO – Federal University of Bahia, approved the study. All subjects or their legal guardians signed informed consent.

Study design

This is a prospective real-life analysis of clinical and functional aspects of a cohort of subjects with previous untreated severe asthma¹⁸.

The study participants were followed up for a median of 8 years, and were evaluated with spirometry in 3 distinct occasions, at least. Their three main study visits were titled Visit 0 (V0 – enrollment), Visit 1 (V1 – first year) and Visit 8 (V8 – final visit). The procedures of each visit were summarized in Table 1.

Patients had a consultation with a specialist quarterly for asthma control evaluation and adjustment of the treatment. They had a pharmacist appointment monthly for collecting the medication according to their prescription and underwent a subjective evaluation of adherence. The summary of activities developed by patients during the follow-up is in Table 2.

Table 1. Outline of procedures at each of the 3 main study visits.

V0 – enrollment	V1 - 1 year later	V8 – 8 years later
Specialist evaluation with collection of information on health resource utilization in the last 12 months	Specialist evaluation	Specialist evaluation
Check for inclusion and non-inclusion criteria	Records of exacerbation history (emergency visits, hospitalizations and the use of systemic corticosteroids) in the last 12 months	Records of exacerbation history (emergency visits, hospitalizations and the use of systemic corticosteroids) in the last 12 months
Evaluation of rhinitis	Multidisciplinary approach to treatment and health education	Multidisciplinary approach to treatment and health education
Spirometry	Spirometry	Spirometry
Record of inhaled medications dispensation (at the beginning)	ACQ* Questionnaire AQLQ# Questionnaire	ACQ* Questionnaire AQLQ# Questionnaire
		Skin prick test

Note: *Asthma Control Questionnaire (ACQ)^{19,20}; #Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)^{21,22}.

Table 2: Summary of patient's activities during the follow-up.

Activities quarterly	Activities monthly	Activities annually
Nurse evaluation (anthropometric data; evaluation and orientation about correct management of medication)	Pharmacist consultation (evaluation of adherence and correct use of the devices)	Spirometry
Specialist consultation (control of asthma evaluation - GINA; history of health resources use; adjustment of treatment: step-down or step-up doses by guidelines)	Educational meetings (speeches about knowledge in asthma, its treatment, other diseases associated, action plan, environment management)	Other general exams

Note: Global Initiative of Asthma (GINA).

Assessment tools

Social-demographic and clinical questionnaires

A standardized case report form with socio-demographic and clinical information was routinely filled out by the assisting specialist during the first study visit, including information on age, educational level, age of asthma onset, rescue medication use, emergence visit need, use of oral corticosteroid and need for hospitalization due to asthma in the last 12 months. The information on health resource utilization and use of oral corticosteroid was collected in the subsequent study visits as well.

Anthropometric measurements, weight and height were measured in fasting before the last spirometry, and the body mass index (BMI) was calculated. Subjects with BMI ≥ 30 were considered as obese.

Spirometry

Spirometries were performed before the morning dose of LABA avoiding use of rescue short acting beta 2 agonists. The last visit was scheduled when there was no history of exacerbation or acute respiratory infection in the preceding 4 weeks.

The tests were performed by a trained physiotherapist with certification by Brazilian Thoracic Society (SBPT), using a KOKO spirometer (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA), according to the American Thoracic Society²³ protocol, adopting specific normality standards for Brazilians²⁴. The bronchodilator (Salbutamol spray 400mcg) reversibility was considered positive when FEV1 increased at least 200ml and 12% from pre-bronchodilator (preBD)

values²⁵. The choice of the best maneuver was performed manually, only when the test presented quality A or B²⁶.

In V0, one hundred ninety-five subjects performed spirometry, but 22 exams were interrupted immediately after the preBD maneuver because of uncomfortable symptoms. Further 39 preBD tests were not performed because patients presented an exacerbation or uncomfortable symptoms on the day scheduled for the test. In V1, one hundred ninety-one patients performed spirometry. Forty-three subjects could not perform the test because they had an exacerbation or acute respiratory infection, and 7 patients did the preBD phase but could not finish the test. In the last visit (V8), all patients performed a complete spirometry with pre and post-broncodilator (postBD) phases. One hundred thirty-nine subjects performed preBD and postBD tests in V0, V1 and V8.

The period from V0 to V1 was used for stabilization of symptoms and lung function, with adjustment of the dose of inhaled corticosteroid for optimization of treatment.

Skin prick test

Immediate-type hypersensitivity skin prick tests were performed with 14 aeroallergen extracts, on the forearm. The antigens tested were *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *German cockroach*, *American cockroach*, *Cat hair*, *Dog epithelium*, *Paspalum notatum*, *Cynodon dactilon*. (GREER® Labs, EUA) and *Blomia tropicalis* (FDA Allergenics, Brazil). As a negative control we used saline solution and the positive control was histamine. The puncture sites were 2cm apart. The

test was considered positive when at least one antigen induced a reaction with a diameter ≥ 3 mm greater than the negative control²⁷.

Asthma evaluation

The ACQ₆ questionnaire was applied to measure asthma symptoms. It comprises 5 questions about symptoms and 1 question about rescue medication. Scores ≥ 1.5 identify uncontrolled asthma among subjects of our programme^{19,20}. The AQLQ questionnaire was applied to evaluate asthma related quality of life. Higher scores indicate better quality of life. Score ranges from 0 to 7^{21,22}.

Asthma exacerbations were accounted for every 3 months, at the appointment with the physician. The use of oral corticosteroids, hospital admissions and emergency room visits from asthma were carefully noted.

Statistical analysis

The descriptive variables were presented as central and dispersion tendency measurements: mean, median, standard deviation, interquartile range. The association between continuous variables were assessed by means of Wilcoxon or Friedman Tests, when comparing 2 or 3 visits, respectively. McNemar test was used to verify associations between categorical variables.

All subjects were evaluated on social, demographic and clinical characteristics, and the comparison between visits used all participants. The spirometric measures were analyzed according to the number of subjects that performed preBD (162) and postBD (139) maneuvers in all study visits.

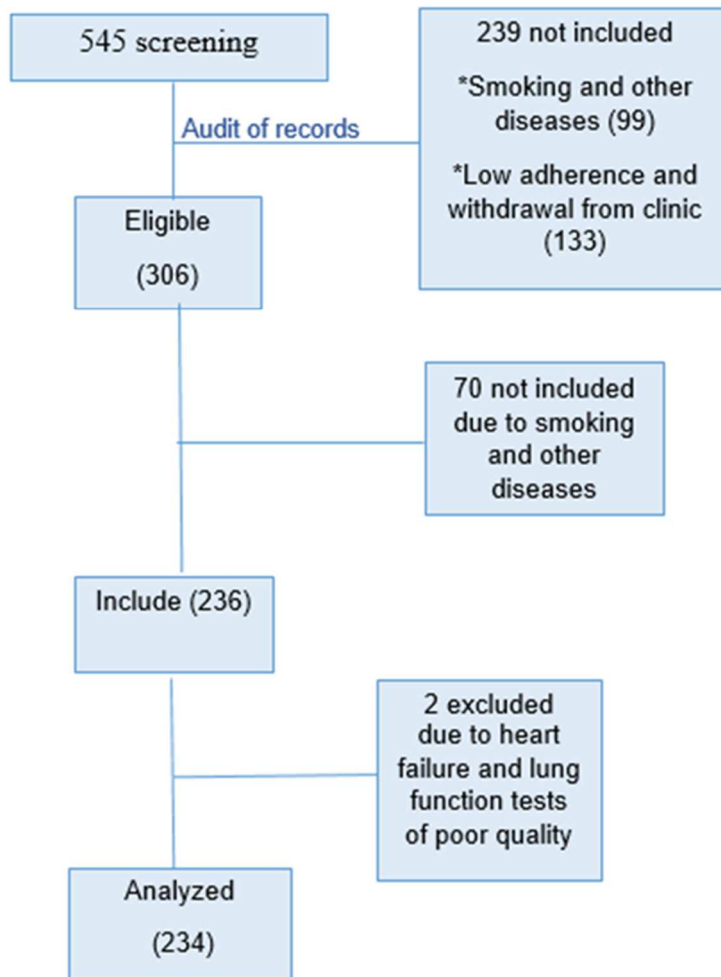
The data tabulation and analysis was performed using a software program *Statistical Package the Social Sciences for Windows*, 16.0 (SPSS for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Over the period 2003-2006 we performed 545 screening, after audit of records we stayed on 306 eligible patients. We evaluated a total of 236 subjects in the study, however 2 were excluded, one presenting congestive heart failure diagnosis in the last visit and another because she didn't perform spirometry with good quality (A or B). The final analysis was performed with 234 subjects and the inclusion and exclusion of participants was demonstrated on the flow diagram depicted in Figure 1. In the enrollment visit (V0) 192 (82%) subjects were female, with a median age of 45 years old, fifty-three (23%) were obese, the majority [199 (85%)] had associated rhinitis and 131 (56%) had a positive skin prick test, at least to 1 allergen.

The median age of asthma onset and of time without regular treatment was 8 and 30 years, respectively. The frequency of use of oral corticosteroids and emergency room visits in the year before admission were (N=152; 65%) and (N= 175; 75%), respectively, due to asthma exacerbations. Table 3 describes the characteristics of the study population upon enrollment (V0).

Figure 1: Flow diagram of study inclusion, non inclusion and exclusions



Clinical assessment during the follow up

The 234 subjects were followed up between V0 and V8. At enrollment in ProAR, a regular inhaled treatment was started. In the end of the first year of follow up, the participants had used the combination of formoterol 24mcg/day and an inhaled corticosteroid in a mean dose equivalent of 813.3 (\pm 247.5) mcg/day of budesonide.

The subjects were reassessed 12 months after starting the inhaled therapy (V1). We observed a reduction in the frequency of emergency room visits (-26%) and the use of oral corticosteroids (-28%). The comparison between V0 and V1 is presented in Table 4.

The final assessment was performed in the end of eighth year of regular treatment (V8). There was an increase in the mean dose of inhaled corticosteroid (mean of 1295.5 ± 754.8 mcg/day) of budesonide or equivalent and a further reduction of 17% in a proportion of emergency visits during the last year of follow up. The comparison between V1 and V8 is presented in Table 5.

Airflow limitation and BD response at each visit

In V0, one hundred seventy-three complete spirometries were performed (pre and postBD). One hundred twenty subjects (69.4%) presented a $FEV_{1\text{postBD}} < 80\%$ and a positive BD response - with improvement $\geq 12\%$ and 200ml on FEV_1 . Seventy (40.5%) of them had a FEV_1/FVC ratio ≥ 0.7 after BD.

In V1, one hundred eighty-four complete tests were performed and assessed. $FEV_{1\text{postBD}} < 80\%$ was present in 114 (61.6%) subjects. Eighty-two (44.3%) had FEV_1/FVC ratio ≥ 0.7 after BD, and 42 (42.7%) presented a positive response to BD.

All participants repeated spirometry in the last visit (V8). One hundred seventy-one (73.1%) presented $FEV_{1\text{postBD}} < 80\%$. Eighty-eight (37.6%) had a FEV_1/FVC ratio ≥ 0.7 after BD and 85 (36.3%) presented a positive response to BD.

Comparison of lung function between visits

Trends in preBD spirometric parameters

One hundred sixty-two subjects were evaluated preBD in all three study visits. A statistically significant increment was observed in all spirometric parameters after the first year of regular treatment (from V0 to V1). However, a comparison between spirometric parameters on V1 and V8, seven years later, demonstrates a statistically significant reduction of FEV₁ and FVC. The preBD lung function parameters are depicted in Table 6.

Trends in postBD spirometric parameters

A hundred thirty-nine subjects performed complete lung function tests (pre and postBD) in all three study visits. Comparing the measurements enrollment visit (V0) with the observations after one year of regular treatment (V1), there was a statistically significant increase only in FEF_{25-75%}, whereas a marked reduction in the response to bronchodilator was demonstrated (Table 7).

A comparison between spirometries of V1 and V8, after the initial improvement has supposedly reached a plateau, shows that the FEV₁ and FVC declined significantly both in absolute and percent of predicted values. FEV_{1postBD} did not change significantly between V0 and V1, but declined by 27.1 (-51.1 – 1.4) ml/yr between V1 and V8, using data of all patients with complete spirometry in V1 and V8.

Discussion

Our sample comprised mostly adult subjects with previous long-standing untreated asthma, characterized by persistent symptoms, frequent exacerbations and low lung function. After one year of regular treatment with inhaled corticosteroids and LABA they had a clear reduction in exacerbations and improvement in lung function. From the end of the first year of treatment, which we took as a stable baseline to look at subsequent lung function decline, to the end of the study period, seven years later, there was a further reduction in emergency room visits. However, this was associated with an increase in the dose of inhaled corticosteroids and the requirement for oral corticosteroids, based on a written action plan coupled with a patient education program. During the seven years of subsequent regular treatment, we observed a PreBD decline in FVC, FEV₁ and FEF_{25-75%} in absolute figures. FVC and FEV₁ also declined in percent of predicted values. The PostBD observations, which are more appropriate to study lung function decline among subjects with obstructive lung diseases, confirmed a decline in the absolute figures for FVC, FEV₁ and FEF_{25-75%}. Again, there was also a reduction in the percent of predicted values for FVC and FEV₁. The median decline of 184 PostBD FEV₁ analyzed was -27.1 (-51.1 – 1.4) ml/yr between V1 and V8, which is not far from the average for healthy subjects in this age range reported from studies in other continents. It is remarkable that we did not observe any variation in the PostBD FEV₁/FVC ratio during the entire period from the enrollment to the end of the study, which suggests it is the least responsive of the spirometric indexes of airway obstruction. A linear and unidirectional behavior of FEV₁ and FVC during the follow-up, improving in the first year and decreasing subsequently, could be an

alternative explanation for the relatively sustained FEV₁/FVC ratio. Finally, it is noteworthy that a clear-cut reduction of FEV₁ response to bronchodilator was detected after the first year of treatment and remained the same at the end. We didn't find any significant association between change in FEV₁ and response to bronchodilator. We speculate the reduction in bronchodilator response from V0 to V1 was likely related to the preBD FEV₁ increase, with less room for dilatation. But this could not be an explanation for the change from V1 to V8. In this case, we consider the most likely explanation is a trend towards fixed airway obstruction.

Our study demonstrated that there is a small decline in lung function above the physiologic range despite of increasing dose of inhaled corticosteroids during seven years of follow-up after one year of stabilization in regular treatment. This is the first estimate, to our knowledge, of decline in lung function among subjects with long-standing previously untreated severe asthma, now under regular and strictly monitored treatment for an extended follow-up period.

Various studies have demonstrated the benefits of inhaled corticosteroids to lung function in adults and children with mild and moderate asthma for periods of regular treatment up to three years^{8,9,10,12}. Early treatment of asthma seems to be necessary to obtain optimal benefits of inhaled corticosteroids in lung function⁸, especially in reducing airway remodeling and preventing fixed airway obstruction^{28,29}. The long term benefits of the regular use of inhaled corticosteroid and LABA combination for subjects with previously untreated severe asthma, including improvement in lung function, may surpass the one year we decided to adopt as the baseline plateau to look at the FEV₁ postBD decline for pragmatic reasons. If this assumption is correct, our median

measures of lung function decline express a balance between some additional improvement, which most certainly varies widely among subjects, followed by the true decline. If this speculation is correct the dimension of the decline is greater than we have measured, thus favouring our interpretation that there is indeed a decline above that expected, in spite the treatment with inhaled corticosteroids.

In our present study, there was an increased in the long-term utilization of inhaled and oral corticosteroids, upon medical guidance, with consequent reduced emergency visits. Nevertheless, we have seen a decline in lung function parameters after seven years. Clinical improvement was probably related to reduction of bronchial hyper-responsiveness due to increasing dose of inhaled corticosteroids during follow-up. We did not measure bronchial hyper-responsiveness but we observed a decrease in the response to bronchodilator, which may be a proxy of hyper-responsiveness. A dissociation between symptoms control and lung function trends was observed in other studies³⁰.

Some limitations can be pinpointed in our study. First, we have no control group of subjects without asthma from the same specific population. Therefore, lung function decline was estimated on the basis of percent of predicted Brazilian values not necessarily similar to our context of ethnicity mix, socioeconomic and health status. The majority of our cases were female, over 40 years of age and overweight. The predominance of women is expected because asthma is more frequent and severe in adult females as it was demonstrated in other studies^{31,32}, but our proportion (82%) was above those of previous reports from elsewhere. We suspect it might be influenced by a greater rate of unemployment, which increases availability for attending medical services among females, but we have no clear explanation for this observation yet. This certainly poses a limitation to

the external validity of our findings. We have evaluated the annual change of FEV₁ based in tests performed in V1 and V8. We found our FEV₁ change calculation was acceptable, as it has been often used in the literature^{33,13,14}. Nevertheless, we recognize this as a limitation of our study, as it would be better to have extra points to draw a more precise regression curve.

Although the absolute values of lung function have a near physiological decline over time, the percent of predicted values are not expected to decline because they are already adjusted for age. Therefore we face conflicting information: the absolute decline looks is not far from the normal but there is a decline in the percent of predicted. Standards of lung function normality have been established for the Brazilians, whereas studies on lung function decline were never done in the Brazilian population. Therefore, we consider our interpretation shall be that we have observed a mild decline over the average in lung function after seven years, in spite of regular treatment including inhaled corticosteroids at high doses combined with LABA and early intervention with oral corticosteroids to halt exacerbations, according to a written action plan.

It is important to continue to follow up this cohort closely to see the trends as the subjects age. It is crucial also to dissect lung function decline on an individualized analysis, rather than looking at the median of the entire group. We intend to sort out which are the best means to look at clusters of subjects according to their rate of decline in lung function and search for determinants of a steeper decline.

Conclusions

We conclude that currently available proper treatment with a combination of inhaled corticosteroids and LABA is not sufficient to prevent lung function decline, although it improves asthma control and reduce emergency visits, in subjects with previously untreated severe asthma from under privileged populations in Brazil.

Competing interesting

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Quanjer PhH, Tammeling GJ, J.E. Cdl)s, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. *Eur Respir J* 1993, 6, Suppl. 16, 5—40.
2. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999;13(1):197-205.
3. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr E, Gorm J. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
4. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 15;171(2):109-14.
5. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koëter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1830-7.
6. Cibella F, Cuttitta G, Bellia V, Bucchieri S, D'Anna S, Guerrera D, et al. Lung function decline in bronchial asthma. *Chest* 2002;122: 1944-8.
7. Ponte EV, Stelmach R, Franco R, Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Age is not associated with hospital admission or uncontrolled symptoms of asthma if proper treatment is offered. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165:61-7.
8. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006;129(6):1478-85.

9. Pohunek P, Kuna P, Jorup C, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(6):458-65.
10. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(6):691-700.
11. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009;136(6):1514-20.
12. Meltzer EO, Kuna P, Nolte H, Nayak AS, Laforce C. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function. *Eur Respir J* 2012;39(2):279-89.
13. Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NHT, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex *Thorax* 2006; 61:105–10.
14. Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006; 61:100–04.
15. Matsunaga K, Akamatsu K, Miyatake A, Ichinose M. Natural history and risk factors of obstructive changes over a 10-year period in severe asthma. *Respir Med* 2013; 107: 355 -60.
16. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5 Suppl):S94-138.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2002. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.
18. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5):926-38.
19. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ and King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Resp J* 1999;14: 902-07.
20. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira JA, Pizzichini E, Cruz AA. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 756-63.
21. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ. Measuring quality of life in Asthma. *Am Respir Dis* 1993;147: 832-8.
22. Silva LMC, Silva LCC. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *RAMRGS*. 2007; 51 (1): 31-37.

23. ATS. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
24. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 397-406.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J* 2005; 26: 948–68.
26. Sociedade Brasileira de Pneumologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002; 28(supl 3):1-82.
27. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18–24.
28. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
29. Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, Johns D, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002;57(4):309-16.
30. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113:272-7.
31. ENFUMOSA group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 470-7.
32. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63: 47–57.
33. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 454–62.

Table 3. Clinical characteristics of all subjects at enrollment (V0).

Characteristics	Results
Subjects <i>n</i>	234
Female gender <i>n</i> (%)	192 (82)
Literate patients <i>n</i> (%)	203 (87)
Age in years <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	45 (35-54)
BMI <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	27 (24-31)
BMI ≥ 30 <i>n</i> (%)	54 (23)
History of chronic rhinitis <i>n</i> (%)	175 (74)
Positive skin prick test to aeroallergens <i>n</i> (%)	131 (56)
Age of asthma onset (yrs) <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	8 (2-23)
Duration of asthma without treatment (yrs) <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	30 (18-40)
Any oral corticosteroid requirement in the year before <i>n</i> (%)	152 (65)
Emergency room visits due to asthma in the year before (<i>n</i>) <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	4 (2-15)
Proportion of patients that need emergency room visits due to asthma in the year before <i>n</i> (%)	175 (75)
Proportion of patients that need ICU admission due to asthma once <i>n</i> (%)	38 (16)
Proportion of patients that need intubation due to asthma <i>n</i> (%)	14 (8)

Note: BMI – body mass index; ICU - intensive care unit; yrs – years; n (%) – number (proportion); *M*(*p*₂₅-*p*₇₅) – median and interquartile range.

Table 4. Clinical characterization from Visit 0 to Visit 1 (all subjects, n=234).

Characteristics	Visit 0	Visit 1	p[#] value
Daily dose of inhaled budesonide equivalent in the last 3 months ($\mu \pm SD$)	*	813.3 (± 247.5)	-
Use of long acting B ₂ agonists associated to inhaled corticosteroids n(%)	*	200 (86)	-
Any oral corticosteroid requirement in the year before the visit n(%)	152 (65)	86 (37)	<0.01
Number of emergency room visits due to asthma in the year before M(p ₂₅ -p ₇₅)	5 (2-15)	0 (0-2)	<0.01
Proportion of patients that need emergency room visits due to asthma in the year before n(%)	172 (74)	113 (48)	<0.01
Proportion of patients that need ICU admission due to asthma in the year before n(%)	19 (9)	2 (1)	<0.01

Note: #McNemar and Wilcoxon Tests. *Subjects were not using regular inhaled corticosteroids before Visit 1. M(p₂₅-p₇₅) – median and interquartile range.

Table 5. Clinical changes from Visit 1 to Visit 8 (all subjects, n=234).

Characteristics	Visit 1	Visit 8	p# value
Daily dose of inhaled budesonide equivalent ($\mu\pm SD$)	813.3(± 247.5)	1,295.5(± 754.8)	<0.01
Any oral corticosteroid requirement in the year before <i>n</i> (%)	86 (37)	146 (62)	<0.01
Number of emergency room visits due to asthma in the year before <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	0 (0-2)	0 (0-1)	<0.01
Proportion of patients that need emergency room visits due to asthma in the year before <i>n</i> (%)	113 (48)	73 (31)	<0.01
Proportion of patients that need ICU admission due to asthma in the year before <i>n</i> (%)	2 (1)	4 (2)	0.69
AQLQ scores <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	4 (3-5)	5 (3-6)	<0.01
ACQ scores <i>M</i> (<i>p</i> ₂₅ - <i>p</i> ₇₅)	2 (1-3)	1 (0-2)	<0.01
Proportion of patients with ACQ score ≥ 1.5 <i>n</i> (%)	141 (60)	87 (37)	<0.01
Proportion of patients with ACQ score ≤ 0.75 <i>n</i> (%)	44 (19)	97 (42)	<0.01

Note: ACQ - Asthma Control Questionnaire; AQLQ - Asthma Quality of Life Questionnaire.

#McNemar and Wilcoxon Test.

Table 6. Trends in pre-bronchodilator (PreBD) spirometric parameters during follow up.

Study visits	V0	V1	V8	p value*	p value*	p value**
	(162)	(162)	(162)	V0xV1	V1xV8	V0xV1xV8
FVC (L)	2.5 (2.1 – 3.2)	2.7 (2.2 – 3.3)	2.4 (1.9 – 3.0)	<0.01	<0.01	<0.00
FVC (% pred)	82.0 (65.0 – 94.0)	88.0 (72.0 – 101.0)	77.1 (67.1 – 88.0)	<0.01	<0.01	<0.00
FEV ₁ (L)	1.5 (1.2 – 2.0)	1.8 (1.3 – 2.2)	1.5 (1.1 – 2.0)	<0.01	<0.01	<0.00
FEV ₁ (%pred)	59.5 (45 – 75.8)	66.5 (54.0 – 82.3)	63.0 (49.4 – 73.4)	<0.01	<0.01	<0.00
FEV ₁ /FVC	0.6 (0.5 – 0.7)	0.7 (0.5 – 0.7)	0.7 (0.6 – 0.7)	0.04	0.69	0.03
FEV ₁ /FVC (%pred)	75.0 (63.8 – 89.3)	79.0 (64.8 – 88.0)	80.4 (70.1 – 88.8)	0.02	0.16	<0.00
FEF _{25-75%} (L/s)	0.5 (0.8 – 1.3)	0.9 (0.5 – 1.7)	0.8 (0.6 – 1.4)	<0.01	0.04	<0.01
FEF _{25-75%} (%pred)	27.0 (17.0 – 48.5)	33.0 (21.0 – 52.0)	34.5 (24.1 – 51.0)	<0.01	0.19	<0.00

Note: *Wilcoxon and **Friedman tests; FVC – Forced vital capacity; FEV₁ – Forced expiratory volume in one second; FEF – Forced expiratory flow; data presented as median and interquartile range.

Table 7. Trends in post-bronchodilator (PostBD) spirometric parameters during follow up

Study visits	V0	V1	V8	p value*	p value*	p value**
	(139)	(139)	(139)	V0xV1	V1x V8	V0xV1xV8
FVC L	2.7 (2.3 – 3.5)	2.8 (2.3 – 3.4)	2.6 (2.1 – 3.1)	0.98	<0.01	0.00
FVC (% pred)	91.0 (77.0 – 101.0)	91.0(79.0 – 102.0)	82.2 (73.6 – 92.0)	0.43	<0.01	0.00
FEV ₁ (L)	1.9 (1.4 – 2.3)	1.9 (1.5 – 2.4)	1.7 (1.3 – 2.2)	0,41	<0.01	0.00
FEV ₁ (%pred)	73.0 (60.0 – 85.0)	73.0 (63.0 – 86.0)	67.2 (56.3 – 80.3)	0.15	<0.01	0.00
FEV ₁ /FVC	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.6 – 0.7)	0.34	0.21	0.47
FEV ₁ /FVC (%pred)	82.0 (68.0 – 93.0)	83.0 (71.0 – 92.0)	81.5 (74.7 – 91.4)	0,23	0.41	0.18
FEF _{25-75%} (L/s)	1.0 (0.6 – 1.6)	1.1 (0.6 – 1.8)	1.0 (0.7 – 1.6)	0.04	<0.01	0.05
FEF _{25-75%} (%pred)	34.0 (22.0 – 57.0)	41.0 (25.0 – 64.0)	37.8 (29.9 – 62.7)	0.04	0.88	0.05
BD chg (ml)	290.0(180.0– 440.0)	160.0(40.0– 340.0)	170.0(70.0–300.0)	<0.01	0.87	0.00
BD chg (%)	18.0 (11.0- 28.0)	10.0 (2.0 -22.0)	11.6 (5.0 – 20.7)	<0.01	0.10	0.00

Note: *Wilcoxon and **Friedman tests; FVC – Forced vital capacity; FEV₁ – Forced expiratory volume in one second; FEF – Forced expiratory flow; BD – bronchodilator; data presented as median and interquartile range.

VII. RESULTADOS GERAIS

Foram avaliados 236 pacientes. Dois deles foram excluídos, um por apresentar insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e outro por não conseguir qualidade mínima exigida para avaliação da espirometria. Analisou-se os resultados gerais de 234 asmáticos.

A maioria dos sujeitos analisados que concluíram o estudo eram do gênero feminino, com mediana de idade superior a 50 anos e com longo tempo de doença. As principais características clínicas e sócio demográficas da última visita (V8) desses indivíduos está demonstrada na Tabela 1.

Duzentos e trinta e dois pacientes realizaram o teste cutâneo para aeroalérgenos e 125 (54%) deles tiveram resultado positivo, para pelo menos um alérgeno (reação ≥ 3 mm em relação ao controle negativo), sendo considerados atópicos. Os alérgenos com maior proporção de resultados positivos, entre os indivíduos atópicos, foram: *Dermatophagoides pteronyssinus* 75 (60,0%), *D. farinae* 74 (59,2%), *Blomia Tropicalis* 65 (52,0%).

Além dos ácaros, baratas tiveram mais que 20% de exames positivos entre os atópicos: *Periplaneta americana* 24,0% e *Blatella germânica* 23,2%.

O primeiro ano de tratamento permitiu mudanças importantes para possibilitar o controle da asma: redução das visitas às salas de emergência e menor utilização de corticosteroide oral devido a exacerbações. A manutenção do tratamento apropriado por 7 anos adicionais permitiram melhoras progressivas de desfechos, em adição de controle incremental e qualidade de vida, após período basal para estabilização de sintomas.

A mediana do escore do ACQ (1,8) ao final do primeiro ano de tratamento indica que a maioria dos indivíduos acompanhados não conseguiram o controle adequado da asma. Após esse período basal, cento e quinze (62%) dos indivíduos ainda tinham a asma não controlada. Na última visita do estudo (V8), a mediana do escore do ACQ (1,0) reduziu significativamente, assim como o número de pacientes não controlados (75 – 41%). Os indicadores de controle e dados de qualidade de vida estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 1: Características sócio demográficas e clínicas dos 234 asmáticos avaliados na V8.

Características	Resultados
Sujeitos (n)	234
Gênero Feminino n(%)	192,0 (82,1)
Idade (anos) (med - AI)	54,0 (44,0 – 63,0)
Idade de início de sintomas (anos) (med - AI)	8,0 (2,0 – 23,0)
Renda familiar (med - AI)	800,0 (679,5 – 1400,0)
Analfabeto n(%)	23 (9,8)
Ensino fundamental n(%)	71 (30,3)
Ensino médio n(%)	73 (31,2)
Circunferência abdominal (cm) (med - AI)	96,0 (86,0 – 103,0)
IMC (med - AI)	29,3 (25,3 – 32,4)
Obesidade (IMC \geq 30) n(%)	91,0 (38,9)
PFIN (%) (med - AI)	81,5 (61,5 – 104,4)
Atopia (pápula TC \geq 3mm) n(%)	125,0 (53,9)
Rinite n(%)	217,0 (92,7)
* Rinite Moderada/grave n(%)	97,0 (44,7)
História de tabagismo n(%)	59,0 (25,2)
Dose de corticosteroide inalatório (mcg) (med - AI)	800 (800 – 1800)
Pacientes sem reversibilidade (RespBD<12%) n(%)	19,0 (8,1)

Nota: * Utilizado o critério ARIA (Bousquet, 2008); PFIN- pico de fluxo inspiratório nasal; IMC– índice de massa corpórea; cm – centímetro; mm – milímetro; TC – teste cutâneo; mcg – microgramas; BD – broncodilatador.

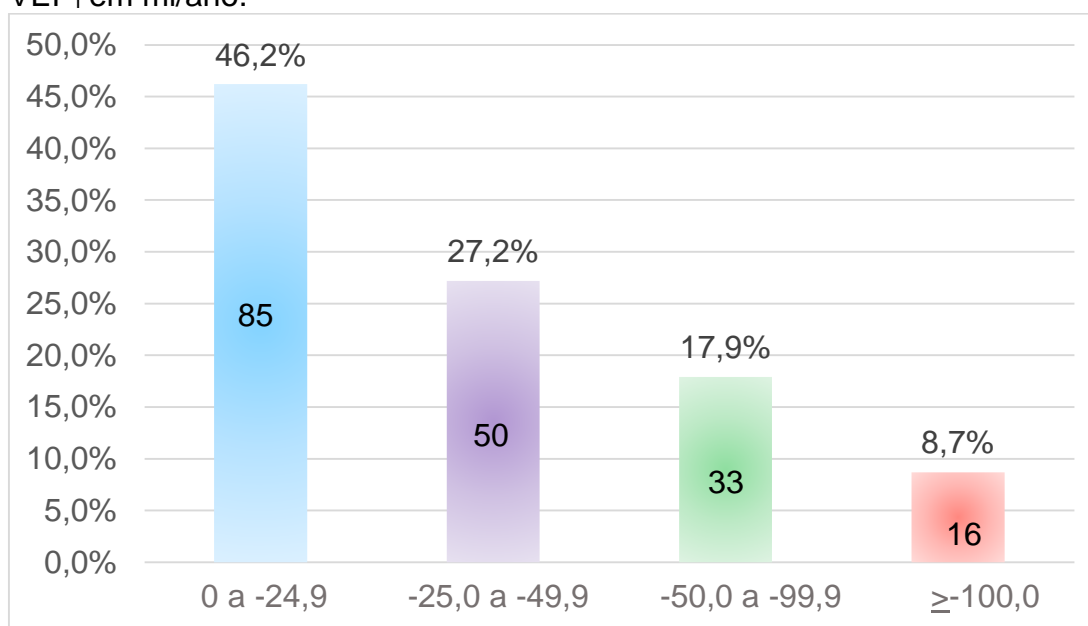
Entre os pacientes avaliados para declínio de função pulmonar, por comparação do VEF₁pósBD na visita 1 e na visita 8, noventa e nove (54%) dos pacientes tiveram perda no VEF₁ \geq 25ml/ano. Avaliando em quartis a queda de função pulmonar entre V1 e V8 está apresentada no Gráfico 3.

Tabela 2: Indicadores de controle de asma, uma comparação entre período basal (V1) e última visita (V8).

Variáveis	Visita 1	Visita 8	p valor
ACQ ₆ (med - AI)	1,8 (0,9 – 2,7)	1,0 (0,4 – 2,2)	<0,01
Asma controlada ¹ - n(%)	69,0 (38,0)	109,0 (59,0)	<0,01
AQLQ (med - AI)	3,6 (2,7 – 5,0)	4,6 (3,1 – 5,6)	<0,01
Proporção de indivíduos que foram à emergência (por asma) n(%)	84,0 (46,0)	58,0 (32,0)	0,01
Número de visitas à emergência no ano anterior por asma (med - AI)	0,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	<0,01
Proporção de indivíduos que usaram CO no ano anterior	65,0 (35,0)	116,0 (63,0)	<0,01
Número de pulsos de CO no ano anterior (med - AI)	0,0 (0,0 – 1,0)	1,0 (0,0 – 4,0)	<0,01
CVF _{postBD} (%pred) (med - AI)	91,0 (79,0 – 105,0)	84,0 (74,0 – 95,0)	<0,01
VEF _{1postBD} (%pred) (med - AI)	74,0 (61,0 – 88,0)	69,0 (57,0 – 82,0)	<0,01
Resposta positiva ao BD n(%)	79,0 (43,0)	68,0 (37,0)	0,26

Nota: ACQ – Questionário para controle da asma; ¹De acordo com o ACQ <1.5; AQLQ – Questionário de Qualidade de vida em asma; CVF –Capacidade Vital Forçada; VEF₁ –Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; BD – Broncodilatador; med – mediana; AI – Amplitude Interquartil. Testes de Wilcoxon and McNemar foram usados.

Gráfico 3: Proporção dos 184 indivíduos avaliados com diferentes variações de VEF₁ em ml/ano.



Noventa e nove (54%) dos indivíduos avaliados apresentaram declínio acelerado da função pulmonar (≥ 25 ml/ano). Comparando esse grupo com aqueles que apresentaram uma variação de função pulmonar dentro do fisiológico (< 25 ml/ano), verificou-se que quem perde VEF₁ mais rapidamente é um grupo mais jovem, com menos tempo de doença e melhor função pulmonar basal. As características dos dois grupos estão comparativamente demonstradas na tabela 3.

No período basal, após um ano de tratamento regular (V1), o VEF₁ pósBD foi 1,9 (1,5 – 2,4) L e 74% (61 – 88) do valor predito. Seguindo em média mais 7 anos de tratamento houve uma redução em ambos os valores para 1,9 (1,7 – 2,2) L e 69% (57 – 82) do predito. A média de variação entre essas duas visitas foi de -27,1 (-51,1 – 1,4) ml/ano.

Avaliando os gêneros, verificou-se que o feminino, numericamente maior na amostra, apresentou menor declínio de VEF₁ -27 (-51 – 1) que o masculino -45,0 (-101,1 – -19,2), exibindo também menor proporção de indivíduos com queda de VEF₁ ≥ 25 ml/ano (79 – 51,3% vs 20 – 66,7%).

Analisando-se com mais detalhes o grupo que apresentou declínio de VEF₁ ≥ 25 ml/ano, comparando-se as visitas final (V8) com a visita do 1º ano (V1). As variáveis de comparação foram controle da asma, qualidade de vida, função pulmonar e desfechos clínicos relacionados ao controle, como exacerbações avaliadas pelo uso de corticosteroides orais e visitas a emergência. Observou-se uma melhora na qualidade de vida e controle da asma com a manutenção do tratamento por 7 anos, após período de um ano de uso regular de medicamentos. Porém, as variáveis espirométricas, em percentual do predito, apresentaram redução durante o seguimento e estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 3: Comparação entre pacientes com asma apresentando declínios de função pulmonar acelerado (≥ 25 ml/ano) e fisiológico (< 25 ml/ano).

Características	< 25ml/ano (85)	≥ 25 ml/ano (99)	p valor
Feminino n(%)	75 (88)	79 (80)	0,12
Idade (anos) (med - AI)	59 (48 – 66)	53 (42 – 62)	0,03
Idade de início de asma (med - AI)	10 (1 – 25)	10 (2 – 25)	0,63
Duração de asma (anos) (med - AI)	33 (22 – 43)	27 (15 – 40)	0,02
Renda familiar U\$ (med - AI)	201 (188 – 369)	244 (190 – 361)	0,28
Dose diária de corticosteroide inalatório durante seguimento (mcg) (med - AI)	924 (741 – 1095)	894 (683 – 1152)	0,43
Concentração de IgE sérico (IU/mL) (med - AI)	259 (72 – 422)	315 (135 – 454)	0,11
Eosinófilos (n/ μ l) (med - AI)	213 (118 – 389)	260 (174 – 424)	0,06
Rinite n(%)	79 (93)	95 (96)	0,37
Rinite Moderada/grave n(%)	32 (38)	45 (46)	0,46
Obesidade n(%)	34 (40)	40 (40)	0,96
História de tabagismo n(%)	21 (25)	22 (22)	0,69
Proporção de pacientes com visitas à emergência por asma no 1º ano n(%)	33 (40)	51 (52)	0,09
Proporção de pacientes com visitas à emergência no ano anterior à V8 n(%)	21 (25)	37 (37)	0,07
Proporção de pacientes que usaram CO no 1º ano n(%)	31 (37)	34 (34)	0,76
Proporção de pacientes que usaram CO no ano anterior à V8 n(%)	49 (58)	67 (68)	0,16
Teste cutâneo positivo n(%)	43 (51)	52 (53)	0,86
ACQ V1 (med - AI)	1.8 (0.7 – 2.5)	1.7 (1.0 – 2.7)	0,34
ACQ V8 (med - AI)	1.0 (0.5 – 2)	1.0 (0.3 – 2.3)	0,43
AQLQ V1 (med - AI)	3.6 (2.7 – 4.9)	3.5 (2.5 – 5.0)	0,45
AQLQ V8 (med - AI)	5.0 (3.5 – 5.7)	4.5 (2.9 – 5.4)	0,17
VEF ₁ % PostBD V1 (med - AI)	73 (60 – 83)	81 (67 – 95)	<0,01
VEF ₁ % PostBD V8 (med - AI)	67 (56 – 80)	65 (54 – 80)	0,05
BD _{CHG} % V1 (med - AI)	7 (2 – 17)	14 (5 – 23)	0,01
BD _{CHG} % V8 (med - AI)	10 (3 – 17)	12 (5 – 21)	0,13

Nota: CO –corticosteroide oral; ACQ – Questionário para controle da asma; AQLQ – Questionário de Qualidade de vida em asma; VEF₁ –Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; BD chg – variação em percentual do VEF1 após uso do broncodilatador; Nós usamos teste de Mann-Whitney e teste de Pearson Chi square.

Tabela 4: Características de controle, qualidade de vida e função pulmonar após instituição de tratamento regular dos 99 pacientes que apresentaram queda de $VEF_1 \geq 25\text{ml/ano}$.

Características	Visita 1 (1º ano)	Visita 8 (final)	P valor
Visitou à emergência no ano anterior $n(\%)$	51 (51,5)	37 (37,4)	0,02
Usou de CO no ano anterior $n(\%)$	34 (34,3)	67 (67,7)	<0,01
ACQ (med - AI)	1,7 (1,0 – 2,7)	1,0 (0,3 – 2,3)	<0,01
ACQ $\leq 1,5$ $n(\%)$	34 (34,3)	58 (58,6)	<0,01
AQLQ $_{\text{geral}}$ (med - AI)	3,5 (2,5 – 5,0)	4,5 (2,9 – 5,4)	<0,01
%CVF $_{\text{PreBD}}$ (med - AI)	90,0 (76,0 – 103,0)	74,4 (64,4 – 86,1)	<0,01
%CVF $_{\text{PosBD}}$ (med - AI)	95,0 (86,0 – 112,0)	82,1 (70,7 – 92,0)	<0,01
%VEF ₁ $_{\text{PreBD}}$ (med - AI)	68,0 (58,0 – 87,0)	58,6 (46,5 – 72,0)	<0,01
%VEF ₁ $_{\text{PosBD}}$ (med - AI)	81,0 (67,0 – 95,0)	65,1 (53,7 – 83,4)	<0,01
VEF ₁ /CVF $_{\text{PreBD}}$ (med - AI)	0,64 (0,57 – 0,74)	0,64 (0,56 – 0,71)	0,03
VEF ₁ /CVF $_{\text{PosBD}}$ (med - AI)	0,71 (0,60 – 0,79)	0,66 (0,60 – 0,74)	<0,01
%FEF _{25-75%} $_{\text{PreBD}}$ (med - AI)	35,0 (25,0 -53,0)	31,9 (23,2 – 45,7)	0,02
%FEF _{25-75%} $_{\text{PosBD}}$ (med - AI)	50,0 (29,0 – 73,0)	37,5 (28,8 – 64,2)	<0,01
Resposta BD (%) (med - AI)	14 (5,0 – 23,0)	11,7 (5,1 – 21,0)	0,64
Resposta BD (ml) (med - AI)	230,0 (90,0 – 410,0)	180,0 (70,0 – 330,0)	0,02

Note: CO – Corticosteroide oral; ACQ – Questionário de controle da asma; AQLQ – Questionário de qualidade de vida em asma; VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; BD – broncodilatador; V1 – visita basal após um ano de tratamento; V8 – visita final. Testes utilizados de Wilcoxon e McNemar.

Com a necessidade de melhor agrupar e conhecer esses indivíduos, foi selecionado o modelo de classes latentes e utilizado a melhor média de probabilidade posterior para alocação dos participantes nas classes. O modelo melhor ajustado foi com duas classes, distinguindo dois grupos de pacientes. Uma classe foi composta por 86 (47%) dos indivíduos e a outra por 98 (53%). A partir das características mais pertinentes e que distinguem as classes, conseguiu-se nomear a primeira como: “asma controlada com baixa ou média dose de corticosteroide inalatório”, enquanto que a segunda seria: “asma não controlada apesar de altas doses de corticosteroide inalatório”. As probabilidades individuais das variáveis das classes latentes estão apresentadas na tabela 5.

Tabela 5: Probabilidade de indivíduos apresentarem as características relacionadas ao uso do corticosteroide inalatório e resposta ao tratamento em cada classe latente.

Características	Classe latente 1 86 (47%)	Classe latente 2 98 (53%)
Dose diária de corticosteroide inalatório > 800mcg	0,21	0,54
Ausência de resposta ao corticosteroide inalatório	0,05	0,14
Necessidade de ir à emergência no 1º ano de tratamento regular	0,09	0,72
Necessidade de usar CO no 1º ano de tratamento regular	0,01	0,60
História de admissão em UTI por asma	0,10	0,22
Asma não controlada avaliada pelo ACQ	0,40	0,78
Ausência de resposta ao BD	0,62	0,3

Note: CO – Corticosteroide oral; ACQ – Questionário para controle da asma; UTI – Unidade de Terapia Intensiva; BD – broncodilatador.

As características biológicas, sociais, clínicas e funcionais foram avaliadas entre as duas classes. A classe II apresentou maior proporção de indivíduos com visitas à emergência e uso de CO durante o primeiro ano de tratamento regular. A função pulmonar desse grupo foi mais baixa, apesar do uso de doses mais altas budesonida ou equivalentes inalatórios. Contudo, não houve diferenças significantes entre as variações de função pulmonar entre as duas classes. As características de ambas as classes estão representadas na tabela 6.

A avaliação para encontrar possíveis preditores para declínio acelerado de função pulmonar foi realizada regressão logística multivariada. Dois modelos foram utilizados, um inserindo as classes latentes como uma das variáveis do modelo e o outro inserindo, apenas, as duas variáveis que mais distinguiram as classes encontradas, juntamente com as demais variáveis testadas. A variável dependente foi declínio de função pulmonar (≥ 25 m/ano de VEF_{1posBD}). Os modelos estão apresentados nas tabelas 7 e 8.

Tabela 6: Comparação de características clínicas e demográficas entre as duas classes observadas: Classe latente I - Asma controlada com baixa ou média dose de corticosteroide inalado (AC_{LMIC}) e Classe latente II – Asma não controlada apesar de altas doses de corticosteroides inalados (AU_{HIC}).

Características	Classe latente I 86 (47%)	Classe latente II 98 (53%)	p valor
Gênero fem n(%)	73 (85)	81 (83)	0,68
Atopia n(%)	46 (54)	49 (51)	0,69
Asma controlada em V1(ACQ) n(%)	49 (57)	20 (20)	<0,01
Asma controlada em V8 (ACQ) n(%)	62 (72)	47 (48)	<0,01
Proporção de pacientes com visitas à emergência por asma no 1º ano n(%)	6 (7)	81 (83)	<0,01
Proporção de pacientes com visitas à emergência no ano anterior à V8 n(%)	14 (16)	44 (45)	<0,01
Proporção de pacientes que usaram CO no 1º ano n(%)	0 (0)	65 (63)	<0,01
Proporção de pacientes que usaram CO no ano anterior à V8 n(%)	39 (45)	77 (79)	<0,01
Obesidade (IMC \geq 30kg/m ²) n(%)	26 (30)	21 (21)	0,17
IMC (med - AI)	28 (25 – 33)	28 (24 – 37)	0,94
Idade em V1 (anos) (med - AI)	49 (37 – 57)	50 (38 – 57)	0,53
Renda familiar U\$ (med - AI)	222 (189 – 344)	201 (188 – 377)	0,42
Idade de início de asma (med - AI)	10 (2 – 29)	9 (2 – 22)	0,60
Dose inalatória diária de Budesonida (med - AI)	800 (800 – 800)	1440 (800 – 2135)	<0,01
Concentration sérica de IgE (IU.ml ⁻¹) (med - AI)	324 (110 – 445)	274 (100 – 469)	0,66
Eosinófilos (ml ⁻¹) (med - AI)	265 (171 – 461)	217 (138 – 344)	0,05
VEF ₁ ³ % _{pred} preBD (med - AI)	71 (59 – 87)	60 (52 – 74)	0,02
CVF ³ % _{pred} (med - AI)	89 (74 – 104)	83 (69 – 99)	0,12
VEF ₁ / CVF ³ % _{pred} preBD (med - AI)	80 (70 – 90)	76 (63 – 87)	0,02
FEF _{25-75%} ³ % _{pred} preBD (med - AI)	37 (24 – 56)	28 (19 – 43)	0,02
VEF ₁ ³ % _{pred} posBD (med - AI)	81 (66 – 92)	70 (60 – 82)	0,01
CVF ³ % _{pred} posBD (med - AI)	93 (79 – 108)	91 (80 – 104)	0,46
VEF ₁ /CVF ³ % _{pred} posBD (med - AI)	87 (77 – 94)	78 (67 – 88)	<0,01
FEF _{25-75%} ³ % _{pred} posBD (med - AI)	46 (28 – 68)	34 (24 – 54)	0,02
Resposta positiva ao BD ³ n(%) (med - AI)	34 (40)	45 (46)	0,38

Nota: ACQ – Questionário para controle da asma; IMC – índice de massa corpórea; CVF – Capacidade Vital Forçada; VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF_{25-75%} - Fluxo Expiratório Forçado Médio; BD – Broncodilatador; Med – mediana; AI – amplitude interquartil.
³Os valores de função pulmonar realizados em na visita 1. Usou-se testes de Mann-Whitney e Pearson Chi square.

Tabela 7. Modelo 1 da análise de regressão logística multivariada para avaliação de possíveis preditores de declínio acelerado de função pulmonar $\geq 25\text{ml/ano}$ no $\text{VEF}_{1\text{posBD}}$.

Variáveis	Modelo multivariado ajustado para idade, altura, peso, gênero	
	p valor	(OR – IC)
Classes Latentes II	0,04	2,1 (1,0 – 4,3)
Atopia (Teste cutâneo positivo)	0,61	1,2 (0,6 – 2,3)
Rinite moderada/grave	0,71	0,9 (0,5 – 1,6)
História de tabagismo	0,76	0,9 (0,4 – 2,0)
Obesidade na admissão	0,18	0,6 (0,3 – 1,3)
Duração de asma se tratamento (anos)	0,04	0,9 (0,9 – 1,0)
$\text{VEF}_{1\text{posBD}}$ V1 (L)	<0,01	7,9 (3,3 – 19,0)

Nota: OR – Odds ratio; IC – Intervalo de confiança; VEF_1 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; posBD – após uso do Broncodilatador; V1 – visita basal (1º ano); L – Litros.

Tabela 8. Modelo 2 da análise de regressão logística multivariada para avaliação de possíveis preditores de declínio acelerado de função pulmonar $\geq 25\text{ml/ano}$ no $\text{VEF}_{1\text{posBD}}$.

Variáveis	Modelo multivariado ajustado para idade, altura, peso, gênero	
	p valor	(OR – IC)
Necessidade de ir à emergência no 1º ano de tratamento	0,02	3,5 (1,6 – 8,0)
Necessidade de usar CO no 1º ano de tratamento	0,26	0,6 (0,3 – 1,4)
Atopia (Teste cutâneo positivo)	0,55	1,2 (0,6 – 2,5)
Rinite moderada/grave	0,98	0,9 (0,5 – 1,6)
História de tabagismo	0,55	0,8 (0,3 – 1,8)
Obesidade na admissão	0,17	0,6 (0,2 – 1,3)
Duração de asma se tratamento (anos)	0,04	0,9 (0,9 – 1,0)
$\text{VEF}_{1\text{posBD}}$ V1 (L)	<0,01	9,0 (3,6 – 22,6)

Nota: OR – Odds ratio; IC – Intervalo de confiança; VEF_1 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; posBD – após uso do Broncodilatador; V1 – visita basal (1º ano); L – Litros; CO – Corticosteroide oral

Exacerbações com necessidade de visitas à emergência durante o primeiro ano de tratamento foi preditor significativo para declínio acelerado de função pulmonar. Ter pelo menos uma visita à emergência no primeiro ano de tratamento, aumentou a perda no VEF₁ em 9-10ml/ano, além disso a proporção de indivíduos com declínio acelerado foi 13% maior no grupo que foi ao menos uma vez à emergência no primeiro ano de tratamento regular.

VIII. DISCUSSÃO

O tratamento com corticosteroide inalatório é importante em longo prazo para reduzir a inflamação nas vias aéreas e esse é o objetivo principal do tratamento da asma (Bousquet et al., 2000). Nosso estudo observou melhora dos sintomas, controle da asma e qualidade de vida após tratamento regular com mediana de 8 anos. Ressalta-se que ao final de um ano usando regularmente medicação apropriada muitos pacientes não obtiveram controle adequado da doença (143/234). Portanto, pacientes com doença mais grave necessitam de um tempo mais prolongado de tratamento para obter desfechos clínicos mais favoráveis. A função pulmonar parece apresentar um comportamento diferente, devendo ser avaliada de maneira longitudinal e com critérios próprios, independentemente dos sintomas.

O VEF₁ é o parâmetro mais utilizado para avaliação da gravidade da obstrução brônquica e perda de função pulmonar (Ryan et al., 1999). Algumas variáveis podem influenciar o VEF₁, tais como gênero, altura, idade e etnia (SBPT, 2002). Outras podem influenciar a redução do VEF₁ em longo prazo, acelerando o declínio fisiológico, esperado a partir dos 25 a 30 anos, tais como tabagismo, gênero masculino, exacerbações frequentes, hiper-reatividade grave, baixo VEF₁ basal e menor reversibilidade (Kerstjens et al., 1997; Ryan et al., 1999; Dijkstra et al., 2006; Bai et al., 2007; Broekema et al., 2010). Não há ainda comprovação inequívoca de efeito protetor em ensaio clínico randomizado de corticosteroide inalatório em longo prazo em pacientes com asma grave, sobre o declínio de VEF₁.

Algumas coortes descrevem características próprias da asma grave (Moore et al., 2006; Chipps et al., 2012). Nesses estudos, as mulheres são em maior número, com grande prevalência de obesos e não atópicos. De maneira similar, tivemos na amostra estudada a maioria dos pacientes do gênero feminino 192 (82,1%), com grande quantidade de obesos 91 (38,9%) e não atópicos 107(46,1%).

Apesar de maior frequência, o gênero feminino apresentou um delta de declínio pulmonar menor do que o gênero masculino. A mediana de perda de função para o gênero só excedeu em 6ml/ano o valor do declínio esperado para mulheres saudáveis. Entretanto, nos homens, essa diferença foi maior que 19

ml/ano, na comparação com a média de saudáveis. Esse declínio de função pulmonar mais acentuado pode estar associado com menor percepção desses indivíduos que aumentam, inclusive, o risco de morte entre asmáticos graves do gênero masculino (Fernandes, 2014). Dijkstra em 2006 demonstrou que após a instituição do tratamento com corticosteroide inalatório os homens tinham menor declínio de função pulmonar do que as mulheres, observado período antes e após tratamento (Dijkstra et al., 2006).

Fazendo um paralelo entre asma e DPOC, Contoli et al., investigaram de maneira prospectiva o declínio de função pulmonar e as exacerbações entre esses grupos. Após 5 anos de acompanhamento, pacientes com asma que apresentavam obstrução fixa, perderam função pulmonar de forma semelhante àqueles pacientes com DPOC ($-49,7 \pm 10,6$ ml/ano e $-51,4 \pm 9,8$ ml/ano, respectivamente). Porém, valores diferentes foram encontrados em pacientes asmáticos com reversibilidade positiva ($-18,1 \pm 10,1$ ml/ano) (Contoli et al., 2009).

Em nosso estudo os pacientes com diagnóstico clínico de asma foram avaliados em dois grupos, aqueles que apresentavam reversibilidade documentada e os que não tinham nenhum exame comprovando reversibilidade ao BD, esse último com apenas 13 pacientes. Diferentemente do encontrado por Contoli, em nosso estudo os indivíduos com reversibilidade positiva apresentaram maior perda de função pulmonar que aqueles com obstrução fixa (-29 ml/ano vs -9 ml/ano). O grupo com obstrução fixa, tem uma limitação numérica para inferências estatísticas, mas apresentou melhor função pulmonar desde a admissão e melhora acentuada, após o primeiro ano de tratamento, diferindo do grupo avaliado pelos autores anteriormente citados.

Tivemos um grande número de não atópicos na amostra. Devemos considerar que a idade desses pacientes é alta, mediana de 56 anos. Sendo assim, a proporção baixa de atopia pode estar inversamente relacionada com essa característica. O teste cutâneo de leitura imediata tende a negatizar ou reduzir a expressão em pacientes com o avançar da idade (Canonica et al., 2009; Bousquet et al., 2012). Além da idade, sabe-se que atopia é variável entre pacientes com asma grave. Estudos almejam identificar os aeroalérgenos mais prevalentes em cada população e associações com desfechos clínicos. Entre pacientes com asma fizeram teste cutâneo em *Yaunde*, Camarões, uma região com semelhanças étnicas e de clima com Salvador da Bahia, e observou-se

maior prevalência dos alérgenos dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (50,5%), *D. farinae* (47,8%) e *Blomia tropicalis* (46,2%), seguidos das duas baratas (*Blatella germânica* e *Periplaneta americana*) (Pefura-Yone et al., 2014). Essa mesma tendência foi encontrada em nosso estudo com *D. pteronyssinus* 75 (60,0%), *D. farinae* 74 (59,2%) e *B. tropicalis* 65 (52,0%) também seguido das duas baratas, entre os pacientes (125) com teste cutâneo positivo.

A existência de associação entre reatividade positiva a aeroalérgenos e função pulmonar ainda é controversa. Alguns aeroalérgenos (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* e gato) já foram estudados como preditores para obstrução fixa e/ou declínio de função pulmonar (Sunyer et al., 2000; Fairs et al., 2010). Em nosso estudo nenhum dos três alérgenos mencionados acima mostrou-se associado ao declínio acelerado de função pulmonar, talvez porque tivemos baixa frequência desses alérgenos (5,0%; 5,6%; 16,0%).

As doenças crônicas de vias aéreas superiores incluem rinite alérgica, rinite não alérgica e rinosinusite crônica (Bousquet et al., 2009). A associação da rinite com a asma está presente na maioria dos pacientes e o tratamento das duas doenças deve ser avaliado conjuntamente (Cruz et al., 2007). Pacientes com rinite moderada/grave tem maior dificuldade de conseguir controle da asma (Ponte et al., 2008). Avaliando os nossos pacientes que possuem dados completos de função pulmonar a rinite está associada em 174 (95%) e classificada como moderada/grave em 77 (44,3%) desses.

Pacientes asmáticos com rinite ou rinosinusite associadas possuem mais sintomas de asma do que os asmáticos sem rinite (Eriksson et al., 2011). Apesar de bem documentada a associação com o controle da asma, a rinite e sua gravidade não apresentaram associação com declínio de função pulmonar ($p=0,52$ e $p=0,46$, respectivamente).

A obesidade está presente entre pacientes com asma grave e é associada com asma não controlada (Barros et al., 2011). A redução de peso ajuda a melhorar o controle da asma, porém marcadores inflamatórios não respondem na mesma proporção e apenas a CVF melhora significativamente, entre os parâmetros espirométricos (Dias-Júnior et al., 2014). Entre o grupo com dados completos (184), na admissão (V0) o número de indivíduos com obesidade era de 47 (25,5%), aumentando para 74 (40,2%). Não houve associação significativa entre obesidade na V0 ou V8 com o controle da asma

($p=1,00$ e $0,45$, respectivamente), e da mesma forma com o declínio de função pulmonar ($p=0,17$ e $1,00$, respectivamente). A regressão bivariada não demonstrou qualquer influência da obesidade sobre o declínio da função pulmonar $\geq 25\text{ml/ano}$.

Consideramos uma perda de função pulmonar aquela que excede 25ml/ano de declínio no VEF_1 . Estudos com asma leve ou auto declarada variam entre 5 e 25ml/ano de perda de função pulmonar. A mediana de declínio de VEF_1 durante o seguimento foi de -27ml/ano ($-51 - 1$). Se considerarmos o valor de 25ml/ano como ponto de corte de declínio fisiológico, noventa e nove ($53,8\%$) dos pacientes acompanhados tiveram declínio excessivo de função.

Avaliando a distribuição do declínio em quartis, verificamos que 50 ($27,2\%$) possuem um declínio perto do fisiológico $< 50\text{ml/ano}$, 33 ($17,9\%$) queda entre $50 - 99,9\text{ml/ano}$ e 16 ($8,7\%$) uma variação $\geq 100\text{ml/ano}$. O valor de 50ml/ano é preditor de risco de morte em pessoas saudáveis (Ryan et al., 1999).

Verificamos que os pacientes possuem comportamentos diversos em relação a função pulmonar, apesar de receberem acompanhamento ambulatorial a longo prazo, com a mesma disponibilidade de tratamento. Um grupo de pacientes possui uma queda mais acentuada e até mesmo abrupta da função pulmonar. Alguns poucos indivíduos conseguiram acentuado benefício com o tratamento a longo prazo, na proteção das vias aéreas, que mascararam a perda fisiológica para a idade. A identificação de fatores de risco ou de proteção para o declínio excessivo do VEF_1 devem ser alvo de investigações clínicas, genéticas, imunológicas e funcionais, para caracterizar grupos de risco.

Exacerbações são eventos característicos da asma. Exacerbações graves predizem novas exacerbações no futuro (Miller et al., 2007). O histórico de pelo menos uma exacerbação grave no ano pode aumentar em 32ml o declínio da função pulmonar anual (Bai et al. 2007). Em nossa amostra, ter ido à emergência no ano anterior pelo menos uma vez, aumentou a mediana anual de declínio de função pulmonar em $9-10\text{ml}$ e a proporção de declinadores excessivos em 13% . No entanto, diferentemente dos estudos que acabamos de citar, nossos pacientes recebem o melhor tratamento preconizado para a asma, seguindo as diretrizes, de maneira regular e por longo prazo.

O controle da asma deve ser o objetivo principal do tratamento, já que asma pobremente controlada é preditor de exacerbações futuras, aumentando,

em aproximadamente, 6 vezes o risco de hospitalização, idas à emergência e necessidade de pulsos de corticosteroide orais (Halsekorn et al., 2009). A baixa frequência de hospitalizações por asma em V8, 10 (4,3%), demonstra melhora de parâmetros clínicos.

Apesar de todos os pacientes serem graves e um percentual permanecer com a doença não controlada, o ProAR oferece meios educativos para que a correta utilização do plano de ação pelo paciente e família evitem hospitalizações e idas à emergência. Infelizmente, ainda temos uma parte dos pacientes com má percepção do controle da doença e da obstrução das vias aéreas o que pode resultar em avaliação inadequada na gravidade das exacerbações, terapêuticas inadequadas e risco de morte (Almeida, et al., 2012; Souza-Machado et al., 2001ab)

Tratamento em longo prazo promoveu melhora do controle da doença, avaliado por redução no escore do ACQ entre as Visita 1, com 1,83 (0,9-2,7) pontos, e V8 com escore de 1,0 (0,4-2,2). O aumento do número de pacientes controlados entre essas visitas de 69 (37,5%) para 109 (59,2%), também foi observado. Em pacientes não controlados na V1 verificamos aumento mediano anual do declínio do VEF₁ em aproximadamente 7ml, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,14$).

Tempo sem tratamento pode resultar remodelamento brônquico (Mauad et al., 2007). Iniciar o tratamento precocemente pode previr o desenvolvimento de fibrose subepitelial brônquica, agindo diretamente no combate à inflamação das vias aéreas e possivelmente impedindo o remodelamento (Selroos et al., 1995).

Avaliando o tempo de asma e os anos em que ficaram sem tratamento regular, encontramos diferença estatisticamente significativa entre pacientes com mudanças no VEF₁ maior ou menor de 25ml/ano. Porém, inversamente do esperado os que não tiveram declínio de função pulmonar tinham mais tempo de asma, passaram mais tempo sem tratamento regular, além de terem idade mais avançada. Ambos os grupos tem início com mediana semelhante ainda na infância. Não encontramos uma explicação clara para esta observação, mas especulamos que os pacientes mais graves e com declínio excessivo de função pulmonar são mais frequentemente asmáticos de início tardio.

Testaram-se variáveis previamente descritas na literatura que poderiam influenciar o excesso do declínio de função pulmonar por meio de regressão logística multivariada ajustada. Aqueles com melhor função pulmonar após período de estabilidade do tratamento, possuem maior risco de desenvolver declínio de função no VEF₁. Esse achado surpreendeu primariamente, porém acreditamos que esses pacientes possuíam maior hiper-reatividade brônquica e por isso eram passíveis dessa perda acentuada no VEF₁. Reforça-se essa teoria ao verificar maior declínio de função pulmonar entre os pacientes com reversibilidade documentada comparativamente àqueles sem essa característica funcional. Ademais, pacientes com VEF₁ baixo não tem mais como piorar, enquanto um VEF₁ perto do normal oferece amplo espaço para queda. Estudos em DPOC tem sugerido fenômeno semelhante (Rennard et al, 2015).

Pacientes que iniciam asma na infância podem ter interferência no crescimento e desenvolvimento dos pulmões, ocasionando uma perda de função pulmonar acima do esperado e o desenvolvimento de obstrução fixa (Ulrik, 1999; Lodge et al., 2014; Tai et al., 2014). A mediana de idade do início dos sintomas dos 184 indivíduos avaliados para declínio de função pulmonar foi de 10 anos e não houve diferença entre aqueles que com maior ou menor declínio de VEF₁.

A amostragem consecutiva não aleatória, ausência de um grupo de comparação com asma leve e a utilização de dados secundários podem ser considerados limitações desse estudo.

IX. PROPOSTAS DE ESTUDO

A literatura demonstra 50ml/ano de declínio de VEF₁ como ponto de corte para predição de risco de morte em indivíduos saudáveis e o FEF_{25-75%} como preditor de morbidade em crianças asmáticas. Na amostra estudada com asma grave, um percentual de pacientes apresenta um declínio de função pulmonar maior ou igual a 50ml/ano e a maioria apresenta FEF_{25-75%} baixo.

Avaliar uma coorte com pacientes com asma grave que possuem declínio de função pulmonar acima de 50ml/ano e FEF_{25-75%} extremamente baixo, para intervenção imediata enfatizando presença e número de exacerbações (uso de corticosteroide oral, visitas a emergência e necessidade de internações por asma), avaliação sistemática do controle e qualidade de vida, função pulmonar. Essas avaliações sistemáticas possibilitarão melhores ajustes na terapia assim como novas propostas terapêuticas na tentativa de proteger as vias aéreas, melhorar controle e evitar morbidades e morte.

Avaliar as alterações qualitativa e quantitativa em tomografia computadorizada de alta resolução. O objetivo é identificar a associação de alterações estruturais das vias aéreas por meio da tomografia e risco de perda acelerada de função pulmonar, morte, falta de resposta ao tratamento e exacerbações.

X. CONCLUSÃO

1. Indivíduos com asma grave em tratamento regular possuem declínio de função pulmonar além do fisiológico, porém continuam a melhorar qualidade de vida e controle da asma após 8 anos de tratamento regular. Não há impacto favorável claro do tratamento com corticosteroide inalado, na proteção contra a perda excessiva da função pulmonar em um subgrupo de pacientes com asma mais grave e sem resposta satisfatória.
2. Asmáticos graves com declínio de função pulmonar iniciaram tratamento regular mais precocemente, tinham menos tempo de doença, melhor função pulmonar e mais exacerbações.
3. Exacerbação é um forte preditor para novas exacerbações futuras, mesmo com a manutenção do tratamento regular, e para declínio de função pulmonar.
4. Pacientes com melhor função pulmonar (VEF_1), após o primeiro ano de tratamento regular, possuem maior risco de declínio no VEF_1 , quando ajustados para idade, gênero, peso e altura.

XI. SUMMARY

LONGITUDINAL STUDY OF LUNG FUNCTION, QUALITY OF LIFE AND CONTROL OF DISEASE AMONG PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA UNDER REGULAR TREATMENT

Introduction: The goal of long-term treatment with inhaled corticosteroids in asthma is achieving the control of symptoms, avoiding exacerbation and the loss in lung function. The $FEV_{1\text{postBD}}$ is the most reproducible parameter of lung function among asthmatics and shall be used in lung function decline evaluation. After the age of 30 years some loss in lung function is expected, on average 25ml/year, among healthy people. There are differences between genders and this value may increase after the age of 55 years. **Objectives:** to study the longitudinal variation in lung function, quality of life and control of asthma among severe asthma patients treated regularly in the long-term; to characterize the variation of lung function different patterns of response to treatment; to identify predictors of accelerated decline in $FEV_{1\text{postBD}}$. **Methods:** It is an 8 years prospective real life study. There were at least 3 complete visits, the first at the enrollment, followed by 2 more after treatment started. The second visit (V1), was carried out one year after treatment started, and it was adopted as baseline to be compared with the final visit (V8). Comparative analysis between V1 and V8, evaluated asthma control, quality of life, exacerbations and lung function. Other clinical and social characteristics that could influence decline in lung function were tested using logistic regression to identify predictors and latent class analysis was used to classify groups related to response to treatment. **Results:** 236 patients were evaluated. 2 were excluded due to heart failure (1) that interfered on asthma prognostic and inappropriate quality (1) of lung function tests maneuvers, stipulated on our study. Fifty patients didn't have baseline spirometry and were excluded from the lung function decline evaluation. To evaluate lung function decline using LCA analysis, a hundred eight four subjects were assessed. Ninety-nine (54%) patients presented a loss of lung function $\geq 25\text{ml/year}$, they were younger, had shorter duration of asthma and better lung function at baseline (V1). The predictors associated to lung function decline were exacerbations and better FEV_1 in the first year of treatment. **Conclusion:** Some patients with severe asthma present steeper lung function decline, in spite of using inhaled corticosteroid in the long-term, and achieving clinical benefits, such as control of asthma and improvement in quality of life. This group of patients with severe asthma and excess decline in $VEF_{1\text{postBD}}$ despite of adequate treatment had more severe exacerbations in the beginning, but better lung function. This paradox is likely explained in a context of dissociation between lung function and inflammation/remodeling, for the "room" for decline among patients with near normal lung function.

Keywords: asthma, longitudinal studies, spirometry.

XII. REFERÊNCIAS

Almeida PCA, Souza-Machado A, Leite MS, Castro LAM, Coelho ACC, Cruz CS, Cruz AA. Comparação entre dois métodos de avaliação do controle da asma baseados na percepção individual. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38 (3): 299-307, 2012.

ATS. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152: 1107-36, 1995.

Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *European Respiratory Journal*, 30: 452–56, 2007.

Barreto ML, Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA: Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17(Suppl 1): 106-115, 2014.

Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LB, Santos JS, Cruz C, Leite M, Castro L, Coelho AC, Almeida P, Cruz AA. Obesity and Poor Asthma Control in Patients with Severe Asthma. *Journal of Asthma*, 48: 171–176, 2011.

Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Östlund O, Sears MR, Jenkins C, Humbert M, Buhl R, Harrison TW, Quirce S, O'Byrne PM. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125: 600-8, 2010.

Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *Canadian Medical Association Journal*, 161(11 Suppl):S1-61,1999.

Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 161: 1720–45, 2000.

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5 Suppl): S147–S334, 2001.

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, _t-Khaled NA, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR,

van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LTT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FER, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, A Yorgancioglu, Yusuf OM, Zar H. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*, 63: 8-160, 2008.

Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, Zuberbier T, on behalf of the extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124: 428-33, 2009.

Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Al-Khaleel N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltaev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe F, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126: 926-38, 2010.

Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC, Price D, Samolinski B, Simons FER, Wickman M, Annesi-Maesano I, Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Casale TB, Chiriac A, Cruz AA, Dubakiene R, Durham SR, Fokkens WJ, Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullol J, Nazamova-Baranova L, O'Hehir RE, Ohta K, Panzner P, Passalacqua G, Ring J, Rogala B, Romano A, Ryan D, Schmid-Grendelmeier P, Todo-Bom A, Valenta R, Woehrl S, Yusuf OM, Zuberbier T, Demoly P. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*, 67: 18–24, 2012.

Broekema M, Volbeda F, Timens W, Dijkstra A, Lee NA, Lee JJ, Lodewijk ME, Postma DS, Hylkema MN, Hacken NHT ten. Airway eosinophilia in remission and progression of asthma: Accumulation with a fast decline of FEV₁. *Respiratory Medicine*, 104: 1254-62, 2010.

Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway Remodeling and Repair. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 160: 1035–42, 1999.

Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter PC, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP, Brozek JL, Compalati E, Dahl R, Delgado L, van Wijk RG, Gower RG, Ledford DK, Rosario Filho N, Valovirta EJ, Yusuf OM, Zuberbier T. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *World Allergy Organization Journal*, 2 (11): 233-81, 2009.

Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, Elias J, Laviollete M, Boulet LP, Hamid Q. Airway remodeling associated mediators in a moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111: 1293-8, 2003.

Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *European Respiratory Journal*, 31: 320-25, 2008.

Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, Miller DP, Bleecker ER, Simons FER, Szeffler SJ, Weiss ST, Haselkorn T, for the TENOR Study Group. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130: 332-42, 2012.

Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J and Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Primary Care Respiratory Journal*, 18: 300-05, 2009.

Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 98:1916-18, 1996.

Cohen J, Postma DS, Vink-Klooster K, Bij W van der, Verschuuren E, Ten Hacken NH, Koëter GH, Douma WR. FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction. *Chest*, 132(4): 1198-203, 2007.

Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casorali P, Marwick JA, Turato G, Romagnoli M, Caramori G, Saetta M, Fabbri LM, Papi A. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(4): 830-37, 2010.

Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J on behalf of ARIA Initiative Scientific Committee.

Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*, 62 (Suppl 84): 1- 41, 2007.

Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Santos PM; Barreto ML. The Impact of a Program for Control of Asthma in a Low-Income Setting. *World Allergy Organization(WAO) Journal*, 167-74, 2010.

Dias-Júnior SA, Reis M, Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *European Respiratory Journal*; 43: 1368–77, 2014.

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 359: 1761– 7, 2002.

DATASUS in:< <http://tabnet.datasus.gov.br/>> Acesso em: 28.03.2015.

Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Hacken NHT ten et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax*, 61:105-10, 2006.

Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *European Respiratory Journal*, 22: 931–36, 2003.

Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, Howarth PH, Holgate ST. Effect of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in Asthma. *American Review of Respiratory Disease*, 145:3, 669-74, 1992.

Eriksson J, Bjerg A, Lötval J, Wennergren G, Rönmark, Torén K, Lundbäck B. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respiratory Medicine*, 105, 1611-21, 2011.

Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. *Journal of Applied Physiology*, 59:1842–8, 1985.

Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(5 Suppl): S94-138, 2007.

Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Motalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH. IgE Sensitization to *Aspergillus fumigatus* is Associated with Reduced Lung

Function in Asthma, *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 182: 1362 – 68, 2010.

Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, Cruz AA. Fatores de risco de morte em portadores de asma grave. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40(4): 364-372, 2014.

Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *British Medical Journal*, 1: 1645-48, 1977.

Franco, R., Nascimento, H. F., Cruz, A. A., Santos, A. C., Souza-Machado, C., Ponte, E. V., Souza-Machado, A., Rodrigues, L. C., and Barreto, M. L. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy*, 64: 478-83, 2009.

Gaga M, Zervas E, Samitas K, Bel EH. Severe Asthma in Adults: an orphan disease? *Clinics in Chest Medicine*, 33:571-83, 2012.

GAN - Global asthma network. The Global Asthma report 2014. Disponível em: < <http://www.globalasthmanetwork.org/>>.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2002. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: Global Initiative for Asthma. Disponível em:< <http://www.ginasthma.org/>>.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org/>>.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD [homepage on the Internet]. The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD.

Haantela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, Sovijärvi A, Stenius-Aarniala B, Tammivaara R, Laitinen LA. Comparison of a β_2 - agonist, Terbutalina, with an Inhaled Corticosteroid, Budesonide, in Newly detected asthma. *New England Journal Medicine*, 325: 388-92, 1991.

Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 178(3): 218–2, 2008.

Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, Simons FER, Weiss ST, Wenzel SE, Borish L and Bleecker ER, for the TENOR Study Group. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, 124: 895-902, 2009.

Jaakkola MS, Ernst P, Jaakkola JJK, N'gan'ga LW, Becklake MR. Effect of cigarette smoking on evolution of ventilatory lung function in young adults: an eight year longitudinal study. *Thorax*, 46: 907-13, 1991.

Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Uh ST, Kim YH, Park CS. Asthmatics Without Rhinitis Have More Fixed Airway Obstruction Than Those With Concurrent Rhinitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2 (2):108-13, 2010.

James AL, Knuiman MW, Divitini ML, Musk AW, Ryan G, Bartholomew HC. Associations between white blood cell count, lung function, respiratory illness and mortality: the Busselton Health Study. *European Respiratory Journal*, 13: 1115-19, 1999.

Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *European Respiratory Journal*, 13: 197-205, 1999.

Janssens JP. Aging of the Respiratory System: Impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clinics in Chest Medicine*, 26: 469-84, 2005.

Juniper EF, Guyatt GH, Epstein R.S.; Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*, 47 (2): 76-83, 1992.

Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ. Measuring quality of life in Asthma. *American Respiratory Disease*, 147: 832-838, 1993.

Juniper EF. Effect of asthma on quality of life. *Canadian Respiratory Journal*, 5 Suppl A:77A-84A, 1998.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ and King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*, 14: 902-07, 1999.

Juniper EF, O'Byrne PM, Roberts JN. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue b2-agonist use? *Respiratory Medicine*, 95: 319–23, 2001.

Juniper, E. F., Svensson, K., Mork, A. C., and Stahl, E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine*, 99: 553-58, 2005.

Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VMG, Cursino MMP, Neto JAM, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT) - 22 to Brazilian Portuguese. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 77 (5): 663-9, 2011.

Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax*, 52: 820–27, 1997.

Ko FW, Leung TF, Hui DS, Chu HY, Wong GW, Wong E, Tung AH, d Lai CK. Asthma Control Test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists. *Respirology*, 14: 559-66, 2009.

Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jesen G. A 15-Year follow-up study of ventilator function in adults with asthma. *The New England Journal Medicine*, 339:1194-200, 1998.

Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax*, 61:100–04, 2006.

Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira J A, Pizzichini E and Cruz A A. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34: 756-63, 2008.

Lim S, Jatakanon A, John M, Gilbey T, O'Connor BJ, Fan Chung K, Barnes PJ. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 159: 22–30, 1999.

Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zaloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, Axelrad C, Welsh L, Bennett CM, Hopper J, Thomas PS, Hill DJ, Hosking CS, Svanes C, Abramson MJ, Dharmage SC. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV₁ across adolescence. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 189(11):1351-8, 2014.

Lundgren FLC, Cabral MM, Clímaco DCS, Macedo LG, Coelho MAL, Dias ALPLA. Determinação da eficiência do VEF₆ como substituto da CVF na triagem diagnóstica da doença pulmonar obstrutiva crônica através da comparação entre as relações VEF₁/CVF e VEF₁/VEF₆. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(2):148-51, 2007.

Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40(5):487-494, 2014.

Matsunaga K, Ichikawa T, Oka A, Morishita Y, Kanai K, Hiramatsu M, Akamatsu H, Kawabata H, Kikuchi T, Akamatsu K, Hirano T, Kou Y, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N. Changes In Forced Expiratory Volume In 1 Second Over Time In Patients With Controlled Asthma At Baseline, *Respiratory Medicine*, 108 (7): 976-82, 2014.

Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120 (5): 997-1009, 2007.

Mauad, T. Consequências da inflamação na asma: remodelamento brônquico. *Pulmão*, Supl 1: S8-S15, 2008.

McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, Wise RA, Szeffler SJ, Sharma S, Kho AT, Cho MH, Croteau-Chonka DC, Castaldi PJ, Jain G, Sanyal A, Zhan Y, Lajoie BR, Dekker J, Stamatoyannopoulos J, Covar RA, Zeiger RS, Adkinson NF, Williams PV, Kelly HW, Grasemann H, Vonk JM, Koppelman GH, Postma DS, Raby BA, Houston I, Lu Q, Fuhlbrigge AL, Tantisira KG, Silverman EK, Tonascia J, Weiss ST, Strunk RC; CAMP Research Group. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *New England Journal Medicine*, 12; 374(19):1842-52, 2016.

Miller M, Cho JY, McElwain K, McElwain S, Shim JY, Manni M, Baek JS, Broide DH. Corticosteroids prevent myofibroblast accumulation and airway remodeling in mice. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 290: L162–69, 2006.

Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting Lung Function Data Using 80% Predicted and Fixed Thresholds Misclassifies More Than 20% of Patients. *Chest*, 139(1): 52 –59, 2011.

Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, for the TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respiratory Medicine*, 101: 481–89, 2007.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R, Castro Jr M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SAA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, and Bleecker ER, for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 181: 315–23, 2010.

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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113: 59-65, 2004.

Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, Mechali D, on behalf of the AIRLA Survey Group. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Pan American Journal of Public Health*, 17(3):191–7, 2005.

Nieuwenhof L van den, Schermer T, Eysink P, Halet E, van W C, Bindels P and Bottema B. Can the Asthma Control Questionnaire be used to differentiate between patients with controlled and uncontrolled asthma symptoms? A pilot study. *Family Practice*, 23: 674-81, 2006.

O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, on behalf of the START Investigators Group. Severe Exacerbations and Decline in Lung Function in Asthma. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 179: 19–24, 2009.

Parker MJ. Interpreting Spirometry: the basics. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 47: 39–53, 2014.

Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Decline of lung function and development of chronic airflow limitation: a longitudinal study of non-smokers and smokers in Busselton, Western Australia. *Thorax*, 45: 32-37, 1990.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Grinten CPM van der, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26: 948–68, 2005.

Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33: 397-406, 2007.

Pereira CAC, Duarte AAO, Gimenez A, Soares MR. Comparação entre os valores de referência para CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF em brasileiros caucasianos adultos e aqueles sugeridos pela *Global Lung Function Initiative* 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40(4): 397-402, 2014.

Perez-Padilla R, Hallal PC, Vazquez-Garcia JC, Muino A, Maquez M, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population based samples. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4(2): 113–20, 2007.

Pefura-Yone EW, Kengne AP, Afane-Ze E, Kuaban C. Sensitisation to *Blattella germanica* among adults with asthma in Yaounde, Cameroon: a cross-sectional study. *World Allergy Organization Journal*, 7: 22, 2014.

Phillips MF, Quinlivan RCM, Edwards RHT, Calverley PMA. Changes in Spirometry Over Time as a Prognostic Marker in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 164: 2191–94, 2001.

Ponte EV, Franco R, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(1): 15-9, 2007.

Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, Naspitz C, Cruz A. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*, 63: 564–69, 2008.

Ponte EV, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Franco R, Cruz AA. Características clínicas e prognóstico em pacientes com asma quase fatal em Salvador, Bahia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 37(4): 431-37, 2011.

Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. *European Respiratory Journal*, 6 (Suppl. 16): 5 - 40, 1993.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations *European Respiratory Journal*, 40: 1324–43, 2012.

Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the Global Asthma Insights and Reality Surveys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114:40–7, 2004.

Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *Journal of Asthma*, 49(6): 586–92, 2012.

Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chané P, Enright PL, Gibson PG, Jongste JC, Kerstjens HAM, Lazarus SC, Levy ML, O’Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Sullivan SD, Szeffler SJ, Thomas MD, and Wenzel SE, on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 180: 59–99, 2009.

Reed CE. The natural history of asthma in adults: The problem of irreversibility. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103: 539-47, 1999.

Rennard SI, Augusti A, Vestbo J. The Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: beyond Fletcher and Peto. *Barcelona Respiratory Network*, 1:116-30, 2015.

Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D’Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 36(2):159-166, 2010.

Ryan G, Knuiman MW, Divitini ML, James A, Musk AW, Bartholomew HC. Decline in lung function and mortality: The Busselton Health Study. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 53: 230–34, 1999.

Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *New England Journal Medicine*, 349:1414–22, 2003.

Silva LCC, Rubin AS, Silva LMC, Fernandes JC. Espirometria na prática médica. *Revista Associação Médica Rio Grande do Sul*, 49 (3): 183-94, 2005.

Silva LMC, Silva LCC. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Revista Associação Médica Rio Grande do Sul*, 51 (1): 31-37, 2007.

Smith LJ, McKay KO, Asperen PP van, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatric Respiratory Reviews*, 11: 135-42. 2010.

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

Sociedade Brasileira de Pneumologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 28(supl 3):1-82, 2002.

Sont JK, Willems LNA, Bel EH, van Krieken JHJM, VANDENBROUCKE JP, STERK PJ, and the AMPUL Study Group. Clinical Control and histopathologic Outcome of Asthma when Using Airway Hyperresponsiveness as an Additional Guide to Long-Term Treatment. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 159: 1043-51, 1999.

Souza-Machado A, Cavalcanti MN, Cruz AA. Má percepção da limitação aos luxos aéreos em pacientes com asma moderada a grave. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 27 (4): 185-92, 2001a.

Souza-Machado A, Alcoforado G, Cruz, AA. Dispneia aguda e morte súbita em paciente com má percepção da intensidade da obstrução brônquica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 27(6): 341-44, 2001b.

Spriggs EA. The history of spirometry. *British Journal of Diseases of the Chest*, 72: 165-80, 1978.

Sunyer J, Soriano J, Antó JM, Burgos F, Pereira A, Payo F, Martínez-Moratalla J, Ramos J on behalf of the Spanish groups of European Community Respiratory Health Surveya. Sensitization to individual allergens as risk factors for lower FEV1 in young adults. *International Journal of Epidemiology*, 29: 125–30, 2000.

Tai A, Tran H, Roberts M, Clark N, Wilson J, Robertson. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 69 (9): 805-10, 2014a.

Tai A, Tran H, Roberts M, Clark N, Gibson AM, Vidmar S, Wilson J, Robertson CF. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133 (6): 1572-8, 2014b.

Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szeffler SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, and Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *European Respiratory Journal*, 32: 545-54, 2008.

Terra Filho J. Avaliação laboratorial da função pulmonar. *Medicina*, 31: 191-207, 1998.

To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012 Mar 19;12:204.

Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *European Respiratory Journal*, 13: 904 – 18, 1999.

Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*, 58: 322–7, 2003.

Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, Jonhs D et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*, 57: 309-16, 2002.

Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*, 368: 804–13, 2006.

Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *European Respiratory Journal*, 30: 616-22, 2007.

ANEXO 1

Parecer do comitê de ética



Serviço Público Federal
Comitê de Ética em Pesquisa
Maternidade Clímério de Oliveira -UFBA

1/3

PARECER/ RESOLUÇÃO N.º 46/2003

Registro CEP: 46/03.

Projeto de Pesquisa: "Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia", (PROAR). "Projeto de ensino, pesquisa e assistência, integrando o Sistema Único de Saúde e a Universidade Pública a organizações não governamentais, baseado no Plano Nacional de Asma".

Pesquisador Responsável: Professor, Doutor, Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho. Coordenador do Programa de Controle de Asma e do Centro de Enfermidades Respiratórias, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia./FMUFBA. "Currículo Vitae" anexo.

Entidade Promotora: Centro de Enfermidades Respiratórias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia., (CER/FMUBFA).

Entidades Co-Promotoras: FMUFBA; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia, (FAPESB), e Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB).

Consultorias/Coordenadorias complementares: Equipes, Instituições e Universitários Liberais integram extensa, multiprofissional e multidisciplinar relação apenas ao final deste Parecer/Resolução.

Instituição Inicial: Hospital Universitário Professor Edgar Santos, UFBA.

Área do Conhecimento: 4.01/06, Nível P/T/E, Grupo III.

Data de entrada: 03.09.2003.

Objetivos geral e específicos: coordenar as ações para estudo, prevenção e tratamento da asma brônquica e da rinite alérgica em todo estado da Bahia, objetivando reduzir as emergências, internações, mortalidade e custos operacionais por elas causadas, através de capacitada rede ambulatorial para fornecimento de assistência holística e de medicações, além de educação e capacitação especializada dos agentes a serem nelas envolvidos.

Planejamento minucioso do "*modus faciendi*" prevê metas a serem alcançadas anualmente, com ênfase no 1.º, 3.º e 5.º ano, mercê da redução de eventos, melhoria da qualidade de vida dos assistidos, aumento dos "quadros de assistentes especializados", dos progressos educativos dispensados à população, além de muitos outros parâmetros de avaliação, inclusive regionalização e hierarquização setoriais.



Serviço Público Federal
Comitê de Ética em Pesquisa
Maternidade Climério de Oliveira -UFBA

Critérios diagnósticos estão estabelecidos para inclusão de pacientes. **Análise estatística** múltipla e detalhada finalizará o processo investigatório, assistencial e educativo. **Custos** estão previstos, a serem suportados pelas **Entidades Promotoras**, bastante modestos para tão ambicioso programa. **“Termo de Consentimento, Livre e Pré-Esclarecido”** para uso de específicos medicamentos a serem dispensados achasse incluso, a requerer atenciosos esclarecimentos aos investigandos. **Cronograma** sintético encerra a proposição.

Este Programa, já em andamento como especificado, encerra, na verdade, um **PROTOCOLO ASSISTENCIAL COM PADRONIZAÇÃO TERAPÊUTICA**, a ser implantado na Rede Assistencial do Estado. A ausência de substância medicamentosa nova – ainda não comercializada – e de outras em uso, ao par da proposição formulada por JADAD et al (1996) – **randomização e dupla-cegueira** – priva-lhe do caráter de pesquisa, não obstante possa gerar conhecimentos benéficos para propósitos assistenciais no futuro. De qualquer forma trata-se de procedimentos assistenciais a ser dispensados ao ser humano, repita-se, e, por via de consequência, impõe-se a apreciação prévia por parte deste CEP. A ausência de outros medicamentos de comprovada eficácia deve-se a disposição da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. É o Parecer. Aprovável.

Além dos relatórios previstos na **“Folha de Rosto”** deve o Pesquisador Principal remeter a este CEP, ao final da pesquisa, relatório sintético sobre a mesma.

Salvador, 09 de outubro de 2003

Relator: 

Projeto aprovado.

Coordenador: 

Prof. Dr. Antônio dos Santos Barreto
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa Humana
MCO - Universidade Federal da Bahia

Observação importante: toda a documentação anexa ao protocolo proposto e rubricada pelo Pesquisador, arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da secretária deste ao Pesquisador, faz parte intrínseca deste **Parecer/Resolução**.

Relação citada em Consultorias/Coordenadorias complementares: Promoção/Apoio - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Manoel Barral-Netto, diretor, Edgar Marcelino Carvalho, Chefe do Departamento de Medicina e do Serviço de Imunologia do HUPES, Álvaro Cruz, Coordenador do CER, Leda Solano F. Souza, Chefe do Setor de Pneumologia Pediátrica do CPPHO, Hélio A. Lessa, Coordenador da Disciplina de Otorrinolaringologia; Jorge Pereira e Silva, Coordenador do Programa de Residência em Pneumologia do CER; Lorene Silva Pinto, Professora Adjunta do Departamento de Medicina Preventiva, Eduardo Ponte, Coordenador do ambulatório de referência do PROAR no HUPES/AMN, Rosana A. Franco, Secretária-Executiva do PROAR; Instituto de Saúde Coletiva.

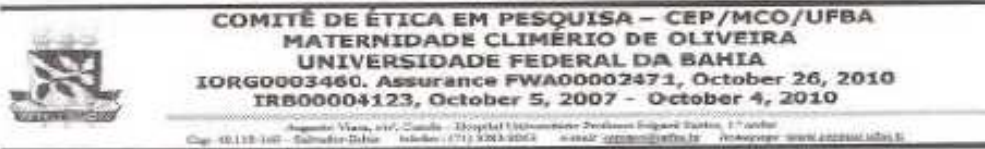


Serviço Público Federal
Comitê de Ética em Pesquisa
Maternidade Climério de Oliveira -UFBA

Maurício Barreto, Professor Titular de Epidemiologia; Ministério da Saúde, Hisbello S. Campos, Assessor técnico do Ministério da Saúde; Secretaria da Saúde da Vitória da Conquista –BA, Luis Almeida, Assessor da Secretaria de Saúde de Vitória da Conquista; American Thoracic Society, Cecília M. Patinõ, Professora do Curso Internacional de Epidemiologia da ATS e **Equipe para atividades assistenciais e de treinamento**, Adelmir Souza Machado, Professor da Escola Baiana de Medicina, Doutorando da FMUFBA, Antônio Nilton Leite Santos, Professor da Escola de Odontologia da UFBA, Cristiana Britto Pereira, Preceptora voluntária do ambulatório de alergia, Cecília Almeida, Médica Estagiária do Ambulatório de Alergia, Carlos Fernando Santana, Preceptor voluntário do Ambulatório de Alergia, Cristiane Rocha, Médica estagiária do CER, Cristina de Mesquita, Médica voluntária do PROAR, Fabiana Lima, mestranda da FMUFBA, Fernanda Aguiar, preceptora voluntária do CER, Gilvandro Rosa, professor Assistente da FAMUFBA e médico do CER, Heli V. Brandão, Pneumologista Pediátrico em Feira de Santana, Kilma Matos, preceptora voluntária do CER, Liana Vilarinho, pediatra do HUPES, Licurgo Pamplona Neto, médico voluntário do PROAR, Liliane Teixeira, Médica Estagiária do ER, Lindembreg Assunção Costa, professor assistente da Escola de farmácia da UFBA, Margarida Costa Neves, Professora Assistente da FMUFBA e Vice-Coordenadora do CER, Maria de Lourdes Bastos, médica do CER, Maria do Socorro Fontoura, professora Adjunta de Pediatria da FMUFBA, Martha Leite, Médica voluntária do PROAR, Manoel Medeiros Júnior, doutorando da FAMUFBA, Mônica Medrado, Médica voluntária do PROAR, Pablo Moura, farmacêutico do HUPES, Regina Terce Ramos, pediatra do HUPES, Sória Ramos Barbosa, médica voluntária do PROAR, Thamine Lessa, preceptora voluntária do CER, Tatiana Galvão, doutoranda da FMUFBA, Carolina Souza Machado, enfermeira; Kristiane Mendes, fisioterapeuta.

ANEXO 2

Parecer do comitê de ética



PARECER/RESOLUÇÃO N.º 099/2009

Registra CEP. 095/09. (Este número, bem como o do Parecer acima descrito, são válidos para o processo de aprovação de um projeto)

Título do Projeto. “Fatores de Risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave.”

Patrocínio/Financiamento. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Pesquisador Responsável. Professor, Doutor, **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Médico, Professor, Doutor com Pós-Doutorado na Universidade *Johns Hopkins* (EUA). Pesquisadores Principais e “Curricula Vitae” apensos, 04 (quatro), Médicos e Dentista, Professores, Doutores, e, mais, 32 (trinta e dois) colaboradores, entre os quais Pesquisadores Científicos de alta expressividade Nacional/Internacional.

Instituição. Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica da Bahia (ProAR), Unidade/Órgão do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (ProAR/DMFAMEB/UFBA).

Área do Conhecimento. 4.00, Ciências da Saúde; 4.01, Medicina; Nível T, Grupo I.

Objetivos. Geral — caracterizar os endofenótipos da asma grave e identificar seus fatores de risco. **Específicos** — formalizar o Núcleo de Excelência em Asma, NEAB/UFBA em colaboração com a Universidade de Feira de Santana (UEFS); identificar potenciais biomarcadores dos endofenótipos da asma grave em adultos na Bahia; identificar fatores de risco ambientais para a asma grave, incluindo poluição do ar, exposição e agentes infecciosos, ambiente de trabalho, ambiente domiciliar e padrões de dieta; e; identificar fatores de risco individuais.

Resumo. Após justificada a imperiosa necessidade do aporte financeiro para ampliação das instalações físicas e instrumentais, com a consequente e plena funcionalidade para o NEAB/UFBA — este descrito desde sua origem até sua situação atual — e, após propositura acadêmica junto ao *NIH/EUA* aprovada com encômios mas financeiramente não deferida por critérios de prioridade, está sendo feita a presente solicitação. Também encontram-se registradas as sólidas interrelações mantidas com entidades científicas e assistenciais, governamentais, públicas e particulares, além das alentadas e meritorias produtividades científicas dos seus principais componentes, ao par das respectivas credenciais de suas formações e exercícios docente-profissionais.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA




COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Augusto Viana, Jaf, Danilo - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar
Cep: 40110-100 - Salvador/Bahia - telef: (71) 3363-4003 - email: comco@ufba.br - homepage: WWW.CEP/MCO/UFBA.BR

validação genética e a experiência clínica à presente Propositura, dando-lhe, inclusive, a característica de colaboração estrangeira, esta restrita apenas ao aspecto processual — revisão lâminas genéticas — reduzidíssima quando comparada ao todo, porém não menos valiosa, fundamentada e certamente referencial. **Protocolo aprovável.**

AR/20/A/B

Salvador, 11 de Novembro de 2009


Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata,
Coordenador - CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (ã) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas "Recomendações Adicionais" apenas, **bem como a imposterável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).**

ANEXO 3

Parecer de resolução aditiva



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, expira em 13 de Fev/2019
IRB00004123, expira em 14 de Fev/2017

Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia
Telefax: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@gmail.com

PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 032/2014

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Pesquisador Responsável pelo **Projeto de Pesquisa** intitulado **“Fatores de Risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”** aprovado em 14 de Abril de 2010 através do Parecer/Resolução N° 099/2009, encaminhou, em 19 de Novembro de 2014, os **“Relatórios Parciais de Janeiro de 2013 a Outubro de 2014, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas com asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas sem asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012”**.

Inexistindo nas referidas proposições conflitos administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente execução da pesquisa, fica a mesma **aprovada** por mais 1 ano por esta Instância.

Salvador, 19 de Novembro de 2014.

Professor, Doutor, Eduardo Martins Netto
Coordenador CEP/MCO/UFBA

Observação importante. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução Aditiva e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”

(para pessoas com asma) - Versão IV. De 06.11.12.

Você está sendo convidado (a) para participar do estudo “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” cujo objetivo é estudar a asma grave e identificar os fatores pessoais e do ambiente que podem contribuir para esta forma da doença. Iremos investigar ainda possíveis sinais indicadores da asma grave, que possam servir como guias para o seu diagnóstico e tratamento. Por meio deste estudo poderemos obter resultados que contribuam para a prevenção e o controle da asma grave. A sua participação é voluntária e antes de decidir se irá ou não participar é importante que você entenda por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, dedique algum tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes. Nos pergunte se houver qualquer coisa que não está clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja participar do estudo. Se você decidir participar e depois se arrepender, não há nenhum problema.

Procedimentos do Estudo:

Você está sendo convidado pela equipe de pesquisadores do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Gostaríamos de obter informações referentes à sua saúde prévia e atual. Você responderá a questionários para avaliação de saúde mental, controle da asma, qualidade de vida, padrão nutricional, exposição à fumaça do cigarro, sintomas de problemas no nariz e seios da face, depressão, sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico e sonolência. Você realizará espirometria (exame do sopro), teste alérgico (pressão com estilete plástico sobre a pele) e exame da sua urina para obtermos informações a respeito do seu contato com fumaça de cigarro. Além disto, gostaríamos de fazer uma consulta médica, consulta com um dentista (para avaliação bucal e dentária) e avaliação laboratorial (exames de sangue, urina e fezes). Serão colhidos cerca de 60 ml de sangue (mais ou menos uma xícara das de cafézinho) para a realização de vários exames para avaliar a sua saúde e investigar alterações que possam orientar a prevenção e o tratamento da asma. A critério médico, poderá ser solicitada uma radiografia do tórax, uma citologia nasal ou uma tomografia computadorizada do tórax, para avaliar melhor os seus pulmões, e um eletrocardiograma para avaliar o seu coração. Do sangue colhido, uma parte será usada para estudos de genes que impliquem em risco para asma grave. Examinaremos a frequência de variações dos genes para tentar identificar características genéticas que predispõem à asma grave. Os genes investigados incluirão os que relacionam-se com inflamação e alergia (genes HLADTB1, IL-4R, IL-13, IL-33 e CD14), ou fragilidade epitelial (da pele e das mucosas) (ADRB2), potencialmente importantes para a asma. Outros genes importantes podem ser analisados para alcançarmos o objetivo do trabalho. Buscaremos adicionalmente a identificação de variações genéticas que nos informem sobre os seus antepassados para estudar se existe uma tendência relacionada com sua origem étnica (racial) predominante. As amostras de sangue para os estudos genéticos serão enviadas para a Universidade Johns Hopkins, nos Estados Unidos da América, onde serão avaliadas pela equipe da Professora Kathleen Barnes, uma das maiores autoridades mundiais em genética da asma, que tem colaborado conosco na investigação de fatores de risco para asma há 7 anos. Você pode decidir se deseja ou não ser informado sobre os resultados dos seus exames, inclusive dos estudos genéticos. A coleta de sangue pode ser repetida uma segunda vez, se houver algum problema com os resultados dos seus exames que necessite de esclarecimento. Outra pequena parte do sangue colhido será centrifugado para separar o soro, que vai ser guardado em um freezer de ultra baixa temperatura (-70°C) por muitos anos. Assim, poderemos fazer novos exames futuramente de acordo com a necessidade para esclarecimentos adicionais. Os pesquisadores assumem o compromisso de lhe repassar todas as informações sobre a sua avaliação e solicitar o seu consentimento para novos exames não previstos, no futuro, se esta for a sua opção. O prontuário médico contendo as suas informações será mantido no ProAR, em arquivo confidencial, ao qual não será permitido acesso de terceiros. Todos os seus exames encaminhados para fora do ProAR serão identificados por um código específico para impedir a sua identificação por outras pessoas. Poderá ser realizada também uma avaliação da inflamação dos seus brônquios e pulmões, por meio de escarro colhido após uma nebulização com soro hipertônico (água e sal) e lavagem do nariz com soro comum. Poderá ser necessária uma visita para avaliação do ar do ambiente em que você mora, obtido por meio de equipamento que irá coletar amostras do ar em sua casa.

Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:

A experiência prévia indica que os exames aos quais você será submetido são seguros. Durante a realização do teste alérgico cutâneo você poderá apresentar coceira no braço. Muito raramente a reação pode se espalhar pelo corpo. Na realização da espirometria (exame do sopro) você poderá ter um desconforto no peito e tosse. Durante a coleta de sangue você poderá sentir dor no local. Algumas pessoas,

ao sentir dor ou ver o sangue podem desmaiar. Mais raramente pode ocorrer uma inflamação no local em que houve a penetração da agulha. Durante a nebulização para indução de escarro você poderá tossir, ter chiado e falta de ar. Durante a lavagem nasal com soro você pode engasgar e tossir. Todos os sintomas descritos são transitórios e você estará sendo acompanhado pela equipe de médicos e pesquisadores durante todos os momentos. A aplicação de questionários pode ser demorada e cansativa. Alguma pergunta pode ser difícil de responder ou lhe deixar encabulado(a). Você pode se recusar a responder a qualquer uma delas.

Voluntariedade e Proteção Individual:

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se quiser participar, deverá assinar este formulário e manter uma cópia com você. Se você mudar de idéia durante a pesquisa, poderá sair a qualquer momento. Sua decisão não comprometerá, em hipótese alguma, o cuidado e atenção que você recebe da equipe de saúde da UFBA. As suas despesas de transporte e alimentação relacionadas à participação neste projeto serão reembolsadas. Será assegurada a todos os participantes deste projeto de pesquisa a assistência e o acompanhamento aos problemas de saúde relacionados à asma, bem como a quaisquer problemas decorrentes dos procedimentos realizados no estudo, nas unidades do Sistema Único de Saúde que participam do projeto (Centro de Saúde Carlos Gomes, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos e Hospital Especializado Octávio Mangabeira). Ademais, está prevista indenização por parte da instituição responsável pelo desenvolvimento do projeto (Universidade Federal da Bahia) no caso de qualquer dano decorrente dos procedimentos da pesquisa.

Confidencialidade e Controle:

Sua participação neste estudo será estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação. Se você, a qualquer momento, tiver mais alguma dúvida relacionada ao estudo, favor contatar o **Dr. Álvaro A. Cruz, Tel.: 3013-8462**. Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana (CEP) da MCO-UFBA, coordenado pelo Professor Eduardo Martins Netto e situado na Maternidade Climério de Oliveira – Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador – BA. Cabe ao CEP acompanhar a realização do estudo por meio de relatórios periódicos e eventuais visitas no sentido de zelar pelo cumprimento das leis brasileiras que regulamentam a realização de pesquisa em seres humanos. Se você tiver alguma dúvida ou queixa pode dirigir-se ao CEP pessoalmente ou fazer contato pelo telefone: **71 3283-9275**.

Consentimento:

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado (a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os perigos, o armazenamento de material para análises futuras e os benefícios que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu sei que posso desistir de participar a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa.

_____	_____	_____
Data	Assinatura do Paciente ou Representante Legal	Nome do Paciente
_____	_____	_____
Data	Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha
_____	_____	_____
Data	Assinatura do Investigador	Nome do Investigador

ANEXO 5

Questionário de controle de asma (ACQ) (Portuguese version for Brazil)

Por favor, responda as questões de 1 a 6:

Circule o número da resposta que melhor descreve como você tem estado durante os últimos sete dias:

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

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

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

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

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

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

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

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

5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?

0 Nunca

1 Quase nunca

2 Pouco tempo

3 Algum tempo

4 Bastante tempo

5 Quase sempre

6 Sempre

6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos/inalações de sua bombinha de broncodilatador de curta-ação (ex: Aerolin/Bricanyl) você usou por dia?

0 Nenhum(a)

1 1 - 2 bombadas/inalações na maioria dos dias

2 3 - 4 bombadas/inalações na maioria dos dias

3 5 - 8 bombadas/inalações na maioria dos dias

4 9 - 12 bombadas/inalações na maioria dos dias

5 13 - 16 bombadas/inalações na maioria dos dias

6 Mais que 16 bombadas/inalações na maioria dos dias

ANEXO 6
Questionário sobre Qualidade de Vida em Asma (AQLQ)
(Portuguese version for Brazil)

1. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade1:
_____ ^A durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] ___ ^A
2. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade2:
_____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] ___ ^A
3. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade3:
_____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] ___ ^A
4. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade4:
_____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] ___ ^A
5. Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade5:
_____ durante as duas últimas semanas [CARTÃO VERDE] ___
6. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas como resultado de um aperto no peito? [CARTÃO VERMELHO] ___ ^S
7. De modo geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu preocupado por ter asma? [CARTÃO AZUL] ___ ^{EM}
8. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu com falta de ar por causa da sua asma? [CARTÃO AZUL] ___ ^S
9. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas da asma devido ao fato de ter sido exposto à fumaça de cigarro? [CARTÃO AZUL] ___ ^{AM}
10. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve chiado no peito? [CARTÃO AZUL] ___ ^S
11. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu que teve que evitar uma situação ou um ambiente devido à fumaça de cigarro? [CARTÃO AZUL] ___
_A
12. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas devido a tosse? [CARTÃO VERMELHO] ___ ^S
13. De modo geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu frustrado (porque não pode fazer o que gosta) por causa de sua asma? [CARTÃO AZUL] ___ ^{EM}
14. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve uma sensação de peso no peito? [CARTÃO AZUL] ___ ^S
15. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu preocupado quanto a necessidade de usar medicação para sua asma? [CARTÃO AZUL] ___
_{EM}

16. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu a necessidade de pigarrear? [CARTÃO AZUL] ___^S

17. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu sintomas da asma como resultado de estar exposto à poeira? [CARTÃO AZUL] ___^{AM}

18. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve dificuldade para soltar o ar por causa de sua asma? [CARTÃO AZUL] ___^S

19. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve que evitar uma situação ou um ambiente devido a poeira? [CARTÃO AZUL] ___^A

20. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você acordou de manhã com sintomas da asma? [CARTÃO AZUL] ___^S

21. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu medo de não ter disponível sua medicação para asma? [CARTÃO AZUL] ___^{EM}

22. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu incomodado pela respiração difícil? [CARTÃO AZUL] ___^S

23. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas da asma devido ao tempo ruim ou poluição do ar? [CARTÃO AZUL] ___^{AM}

24. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se acordou à noite por causa de sua asma? [CARTÃO AZUL] ___^S

25. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você evitou sair devido ao tempo ruim ou a poluição do ar? [CARTÃO AZUL] ___^A

26. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas de asma devido a exposição a cheiros fortes ou perfume? [CARTÃO AZUL] ___^{AM}

27. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve receio de perder o fôlego? [CARTÃO AZUL] ___^{EM}

28. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu que teve que evitar uma situação ou um ambiente devido a cheiros fortes ou perfume? [CARTÃO AZUL] ___^A

29. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sua asma interferiu em que você tivesse uma boa noite de sono? [CARTÃO AZUL] ___^S

30. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve a sensação de ter que brigar pelo ar? [CARTÃO AZUL] ___^S

31. Pense todo tipo de atividade que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. [CARTÃO AMARELO] ___^A

32. De modo geral, entre todas as atividades que você tem feito durante as 2 últimas semanas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma? [CARTÃO VERDE] ___^A

S ___ A ___ AM ___ EM ___

Total _____

ANEXO 7

QUESTIONÁRIO SNOT-22 (Português-BR)

Abaixo, você encontrará uma lista de sintomas e problemas sociais/emocionais que afetam os pacientes que sofrem de rinossinusite. Nós gostaríamos de saber mais sobre esses problemas e ficaríamos gratos por responder as seguintes perguntas sobre os seus sintomas. Não há nenhuma resposta certa ou errada e somente você pode nos fornecer esta informação. Avalie por favor como foram seus problemas nas duas últimas semanas. Obrigado pela sua participação. Caso tenha alguma dúvida no preenchimento do questionário solicite auxílio ao médico.

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas circulando o número correspondente da escala →	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Pior problema possível
1. Necessidade de "assoar" o nariz	0	1	2	3	4	5
2. Espirros	0	1	2	3	4	5
3. Nariz "escorrendo"	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Secreção do nariz indo para a garganta	0	1	2	3	4	5
6. Secreção grossa saindo do nariz	0	1	2	3	4	5
7. Sensação de ouvido cheio ou tampado	0	1	2	3	4	5
8. Tontura ou vertigem	0	1	2	3	4	5
9. Dor de ouvido	0	1	2	3	4	5
10. Dor ou pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. Dificuldade para conseguir dormir	0	1	2	3	4	5
12. Acorda no meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. Acorda cansado	0	1	2	3	4	5
15. Fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4	5
16. Diminuição do seu rendimento para realizar atividades de seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
17. Diminuição da sua concentração para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
18. Frustrado, agitado ou irritado	0	1	2	3	4	5
19. Tristeza	0	1	2	3	4	5
20. Sensação de vergonha	0	1	2	3	4	5
21. Dificuldade para sentir "cheiros" ou "gostos"	0	1	2	3	4	5
22. Nariz entupido	0	1	2	3	4	5

ANEXO 8

Normas de publicação

BMC Pulmonary Medicine

Research article

Criteria

Research articles should report on original primary research, but may report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in our editorial policies. Please note that non-commissioned pooled analyses of selected published research will not be considered.

Preparing your manuscript

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
- "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
- or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
- if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

Background: the context and purpose of the study

Methods: how the study was performed and statistical tests used

Results: the main findings

Conclusions: brief summary and potential implications

Trial registration: If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrolment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

Declarations

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate
- Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our editorial policies for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, this section is not applicable to your submission. Please state "Not applicable" in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including individual details, images or videos), consent to publish must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent to publish. You can use your institutional consent form or our consent form if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our editorial policies for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain any individual persons data, please state "Not applicable" in this section.

Availability of data and materials

For all journals, BioMed Central strongly encourages all datasets on which the conclusions of the manuscript rely to be either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main paper or additional supporting files, in machine-readable format (such as spreadsheets rather than PDFs) whenever possible. Please see the list of recommended repositories in our editorial policies.

For some journals, deposition of the data on which the conclusions of the manuscript rely is an absolute requirement. Please check the Criteria section for this article type (located at the top of this page) for journal specific policies.

For all journals, authors must include an "Availability of data and materials" section in their article detailing where the data supporting their findings can be found. If you do not wish to share your data, please state that data will not be shared, and state the reason.

For information on how to cite your data and format this section see preparing your manuscript.

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section. See our editorial policies for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our editorial policies.

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our editorial policies for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

Group authorship: if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

General formatting information

Manuscripts must be written in concise English. For help on scientific writing, or preparing your manuscript in English, please see Springer's Author Academy.

Quick points:

Use double line spacing

Include line and page numbering

Use SI units: Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF

Do not use page breaks in your manuscript

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

Microsoft word (DOC, DOCX)

Rich text format (RTF)

TeX/LaTeX (use BioMed Central's TeX template)

Please note: editable files are required for processing in production. If your manuscript contains any non-editable files (such as PDFs) you will be required to re-submit an editable file if your manuscript is accepted.

Note that figures must be submitted as separate image files, not as part of the submitted manuscript file.

Style and language

Manuscripts submitted to most journals do not undergo copyediting for style and language. Please check individual journal 'About' pages to confirm whether accepted manuscripts will undergo copyediting for style and language.

You can use a professional language editing service of your choice if you want to. Such services include:

Edanz Language Editing. BioMed Central authors can obtain a 10% discount to the fee charged by Edanz if they choose to use this service.

Nature Publishing Group Language Editing. Authors can use this coupon code to claim a 10% discount: LE_BM15

Contact the service providers directly to make arrangements for editing, and for pricing and payment details. Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication.

Data and materials

For all journals, BioMed Central strongly encourages all datasets on which the conclusions of the manuscript rely to be either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main paper or additional supporting files, in machine-readable format (such as spread sheets rather than PDFs) whenever possible. Please see the list of recommended repositories in our editorial policies.

For some journals, deposition of the data on which the conclusions of the manuscript rely is an absolute requirement. Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for journal specific policies.

For all manuscripts, information about data availability should be detailed in an 'Availability of data and materials' section. For more information on the content of this section, please see the Declarations section of the relevant journal's Instruction for Authors. For more information on BioMed Central's policies on data availability, please see our editorial policies.

Formatting the 'Availability of data and materials' section of your manuscript

The following format for the 'Availability of data and materials' section of your manuscript should be used:

"The dataset(s) supporting the conclusions of this article is(are) available in the [repository name] repository, [unique persistent identifier and hyperlink to dataset(s) in http:// format]."

The following format is required when data are included as additional files:

"The dataset(s) supporting the conclusions of this article is(are) included within the article (and its additional file(s))."

For databases, this section should state the web/ftp address at which the database is available and any restrictions to its use by non-academics.

Any restrictions to use by non-academics: e.g. licence needed

Information on available repositories for other types of scientific data, including clinical data, can be found in our editorial policies.

References

See our editorial policies for author guidance on good citation practice.

What should be cited?

Only articles, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited.

Unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is

the responsibility of the author. Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE.

Any in press articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Authors may wish to make use of reference management software to ensure that reference lists are correctly formatted. An example of such software is Papers, which is part of Springer Science+Business Media.

Preparing figures

When preparing figures, please follow the formatting instructions below.

Figures should be provided as separate files, not embedded in the main manuscript file.

Each figure of a manuscript should be submitted as a single file that fits on a single page in portrait format.

Tables should NOT be submitted as figures but should be included in the main manuscript file.

Multi-panel figures (those with parts a, b, c, d etc.) should be submitted as a single composite file that contains all parts of the figure.

Figures should be numbered in the order they are first mentioned in the text, and uploaded in this order.

Figures should be uploaded in the correct orientation.

Figure titles (max 15 words) and legends (max 300 words) should be provided in the main manuscript, not in the graphic file.

Figure keys should be incorporated into the graphic, not into the legend of the figure.

Each figure should be closely cropped to minimize the amount of white space surrounding the illustration. Cropping figures improves accuracy when placing the figure in combination with other elements when the accepted manuscript is prepared for publication on our site. For more information on individual figure file formats, see our detailed instructions.

Individual figure files should not exceed 10 MB. If a suitable format is chosen, this file size is adequate for extremely high quality figures.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have previously been published elsewhere. In order for all figures to be open access, authors must have permission from the rights holder if they wish to include images that have been published elsewhere in non open access journals. Permission should be indicated in the figure legend, and the original source included in the reference list.

Figure file types

We accept the following file formats for figures:

EPS (suitable for diagrams and/or images)

PDF (suitable for diagrams and/or images)

Microsoft Word (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)

PowerPoint (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)

TIFF (suitable for images)

JPEG (suitable for photographic images, less suitable for graphical images)

PNG (suitable for images)

BMP (suitable for images)

CDX (ChemDraw - suitable for molecular structures)

Figure size and resolution

Figures are resized during publication of the final full text and PDF versions to conform to the BioMed Central standard dimensions, which are detailed below.

Figures on the web:

width of 600 pixels (standard), 1200 pixels (high resolution).

Figures in the final PDF version:

width of 85 mm for half page width figure

width of 170 mm for full page width figure

maximum height of 225 mm for figure and legend
image resolution of approximately 300 dpi (dots per inch) at the final size
Figures should be designed such that all information, including text, is legible at these dimensions.
All lines should be wider than 0.25 pt when constrained to standard figure widths. All fonts must be embedded.

Figure file compression

Vector figures should if possible be submitted as PDF files, which are usually more compact than EPS files.

TIFF files should be saved with LZW compression, which is lossless (decreases file size without decreasing quality) in order to minimize upload time.

JPEG files should be saved at maximum quality.

Conversion of images between file types (especially lossy formats such as JPEG) should be kept to a minimum to avoid degradation of quality.

If you have any questions or are experiencing a problem with figures, please contact the customer service team at info@biomedcentral.com.

Preparing tables

When preparing tables, please follow the formatting instructions below.

Tables should be numbered and cited in the text in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, Table 2 etc.).

Tables less than one A4 or Letter page in length can be placed in the appropriate location within the manuscript.

Tables larger than one A4 or Letter page in length can be placed at the end of the document text file. Please cite and indicate where the table should appear at the relevant location in the text file so that the table can be added in the correct place during production.

Larger datasets, or tables too wide for A4 or Letter landscape page can be uploaded as additional files. Please see [below] for more information.

Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). Please use the standard file extensions.

Table titles (max 15 words) should be included above the table, and legends (max 300 words) should be included underneath the table.

Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files, but should be formatted using 'Table object' function in your word processing program.

Color and shading may not be used. Parts of the table can be highlighted using superscript, numbering, lettering, symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend.

Commas should not be used to indicate numerical values.

If you have any questions or are experiencing a problem with tables, please contact the customer service team at info@biomedcentral.com.

Preparing additional files

As the length and quantity of data is not restricted for many article types, authors can provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

All Additional files will be published along with the accepted article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files, if requested, should be sent by email to the journal's editorial email address, quoting the manuscript reference number.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" should be included as additional files. Since many web links and URLs rapidly become broken, BioMed Central requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. Do not include any individual participant details. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission. Each additional file should be cited in sequence within the main body of text.

Submit your manuscript in Editorial Manager

ANEXO 9
Cover Letter

To the Editorial Board of BMC Pulmonary Medicine

Ref.: submission of article titled: "Longitudinal trends in clinical characteristics and lung function of patients with severe asthma under treatment in Brazil."

Sir/Madam,

We are submitting a manuscript titled: "Longitudinal trends in clinical characteristics and lung function of patients with severe asthma under treatment in Brazil", which was written by PAULA CRISTINA ANDRADE ALMEIDA, EDUARDO VIEIRA PONTE, ADELMIR SOUZA-MACHADO and ÁLVARO AUGUSTO CRUZ, to be evaluated by the BMC Pulmonary Medicine Editorial Board for publication in the "Research article" format.

Asthma is an important public health problem, especially when it is severe, which brings suffering, health care utilization burden, risk of death and disability. We have studied Brazilians with severe asthma, previously untreated, after they were enrolled in a programme that offers treatment free of charge. We aimed to observe whether regular long term proper treatment can protect the patients against accelerated decline in lung function, which has been described in asthma and related to frequent exacerbations.

All authors have read and approved the final format of this manuscript We considered as authors, only contributors that presented the criteria for authorship as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines. We confirmed this manuscript has not been previously published in any format (print or electronic) neither in other language.

Thank you,



Paula Cristina Andrade Almeida

Complete contact information for the corresponding author:

Address: Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR) – Carlos Gomes street, 270, 7º andar, 2 de Julho, CEP: 40060-330. Salvador-BA-Brazil.

Telephone and FAX number: 55 71 3013-8462

e-mail: fisioterapia.proar@gmail.com