

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

VANESSA ALBANO BARCELLOS

**CONTROLE DA ASMA E EOSINÓFILOS NO ESCARRO INDUZIDO EM
PACIENTES ADULTOS: ESTUDO TRANSVERSAL NO SUL DO BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

VANESSA ALBANO BARCELLOS

**CONTROLE DA ASMA E EOSINÓFILOS NO ESCARRO INDUZIDO EM
PACIENTES ADULTOS: ESTUDO TRANSVERSAL NO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Pneumológicas da
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para obtenção de título de
Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de
Tarso Roth Dalcin

PORTO ALEGRE, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Barcellos, Vanessa Albano
CONTROLE DA ASMA E EOSINÓFILOS NO ESCARRO INDUZIDO
EM PACIENTES ADULTOS: ESTUDO TRANSVERSAL NO SUL DO
BRASIL / Vanessa Albano Barcellos. -- 2023.
57 f.
Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Asma. 2. Asma grave. 3. Eosinófilos no escarro.
4. Escarro induzido. 5. Controle da asma. I. Roth
Dalcin, Paulo de Tarso, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACQ – Questionário de Controle da Asma, do inglês, *Asthma Control Questionnaire*.
- ACT – Teste de Controle da Asma, do inglês, *Asthma Control Test*.
- AOS - Apneia Obstrutiva do Sono.
- AQLQ – Questionário de Qualidade de Vida na asma, do inglês, *Asthma Quality of Life Questionnaire*.
- BD – Broncodilatador.
- CI - Corticoide inalatório.
- CVF - Capacidade vital forçada.
- DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.
- DRGE - Doença do Refluxo Gastro-Esofágic
- EUA - Estados Unidos da América
- FeNO - Fração exalada de óxido nítrico exalado, do inglês, *Fractional Exhaled Nitric Oxide*
- GINA - *Global Initiative for Asthma*
- HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IC - Intervalo de Confiança
- IgE - Imunoglobulina E
- IL - Interleucina
- INSS - Instituto Nacional de Seguro Social
- LABA – Beta-Agonista de Longa Ação, do inglês, *Long Acting Beta Agonist*.
- LAMA – Antagonista Muscarínico de Longa Ação, *Long Acting Muscarinic Antagonist*.
- NO - Óxido Nítrico, do inglês *Nitric Oxide*.
- SABA – Agonista de Curta Ação, do inglês *Short Acting Beta Agonist*.
- SUS - Sistema Único de Saúde
- TH - *T-Helper*
- TNF - Fator de necrose tumoral, do inglês, *Tumor Necrosis Factor*.
- UTI - Unidade de Terapia Intensiva
- VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etapas de tratamento da Asma	pág
25	

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença comum, que gera limitações à vida dos doentes. A prevalência no mundo e no Brasil é alta, consome recursos e afasta indivíduos do trabalho. O controle da doença e a qualidade de vida relacionada são importantes objetivos do tratamento da asma. Com o desenvolvimento de novas drogas e melhores terapias, há necessidade de se esclarecer melhor a fisiopatologia e determinados fenótipos, visto que a associação do controle da asma e da qualidade de vida com a inflamação eosinofílica ainda não está bem estabelecida.

Objetivos: Investigar a relação do controle da asma e da qualidade de vida com a eosinofilia do escarro na prática clínica e analisar a implementação de um método de coleta e de processamento de escarro induzido em pacientes com asma grave em um serviço terciário, em um hospital universitário.

Métodos: Estudo transversal com amostra de conveniência que incluiu pacientes com asma grave, de idade entre 18 e 65 anos, de um ambulatório de especialidade. Os pacientes foram submetidos a coleta de escarro induzido, provas de função pulmonar, questionário de Juniper AQLQ, ACT e aos critérios do GINA para avaliação do controle e da gravidade da asma, hemograma completo, IgE sérica e testes cutâneos. O escarro era considerado eosinofílico se o percentual de eosinófilos fosse $\geq 3\%$.

Resultados: Um total de 45 indivíduos foram selecionados, 15 com escarro eosinofílico ($\geq 3\%$ de eosinófilos) e 30 com escarro não eosinofílico ($< 3\%$ eosinófilos). Não houve associação entre os escores ACT e AQLQ com a eosinofilia do escarro ($p > 0,05$).

Conclusão: Esse estudo sugere que o achado de eosinofilia no escarro não se relaciona com o controle da asma, nem com a qualidade de vida, em pacientes com asma grave.

Palavras-chave: asma grave, escarro induzido, eosinófilos no escarro, controle da asma, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a common disease that genders limitations for patients. The prevalence is high in the world and in Brazil. It spends resources and keeps individuals who suffer with the disease away from work. The control and the health-related quality of life are important goals of asthma management. With development of new drugs and therapies also emerges the need to understand better pathophysiology and phenotypes. Asthma control and quality of life association with sputum eosinophilic inflammation has not been firmly established.

Objective: To investigate the relationship of asthma control and quality of life with sputum eosinophils in clinical practice and to analyze implementation of an induced sputum method for patients with severe asthma, in a tertiary service of a university hospital.

Methods: Cross-sectional study with a convenience sample, including patients with severe asthma, aged between 18 and 65 years, attending to outpatient clinic. Patients underwent sputum induction, pulmonary function tests, Juniper's Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Asthma Control Test (ACT), Global Initiative for Asthma (GINA) criteria for evaluation of asthma control and severity of the disease, blood count analysis, serum IgE and cutaneous prick test. Sputum sample was considered as eosinophilic if the percentage of eosinophils was $\geq 3\%$.

Results: A total of 45 individuals were enrolled, 15 with eosinophilic sputum ($\geq 3\%$ eosinophil cells) and 30 with non-eosinophilic sputum ($<3\%$ eosinophil cells). There were no association of ACT and AQLQ scores with sputum eosinophilia ($p > 0.05$).

Conclusion: This study suggests that the finding of sputum eosinophilia was not related to asthma control neither with health-related quality of life in patients with severe asthma.

Keywords: Severe asthma; induced sputum; sputum eosinophils; asthma control; asthma quality of life

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO:	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO:	11
2.1 DEFINIÇÃO:	11
2.2 EPIDEMIOLOGIA:	12
2.3 DIAGNÓSTICO:	14
2.4 HETEROGENEIDADE, FENÓTIPOS E ENDÓTIPOS:	15
2.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA:	19
2.5.1 Controle:	19
2.5.2 Tratamento:	21
2.5.2.1 Manejo não farmacológico:	22
2.5.2.2 Manejo farmacológico:	23
2.5.3 Asma grave:	25
2.5.4 Asma de difícil controle:	26
2.6 O PAPEL DA EOSINOFILIA:	27
2.7 EOSINÓFILOS NO ESCARRO INDUZIDO:	28
2.8 ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO BASEADA NOS EOSINÓFILOS:	31
3 JUSTIFICATIVA:	34
4 OBJETIVOS:	34
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:	34
4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO:	34
5 REFERÊNCIAS:	34
6 RESULTADOS:	Erro! Indicador não definido.
7 CONCLUSÕES:	39
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS:	39
9 APÊNDICES:	56

1 INTRODUÇÃO:

A asma é uma doença respiratória crônica muito comum que afeta 1% a 18% da população em diferentes países e se constitui em importante problema de saúde mundial, que afeta todos as faixas etárias. Sua prevalência está aumentando, especialmente entre crianças. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

Atualmente, essa doença respiratória tornou-se um problema de saúde pública, responsável por alto custo financeiro relacionado ao tratamento. O número de internações por ano supera 350.000 casos, tornando a asma quarta causa de hospitalização no Brasil, onde prevalência na população gira em torno de 20%. (PIZZICHINI et al., 2020a)

A patogênese da asma é variada e compreende diversas vias biológicas, células inflamatórias e mediadores que desempenham diferentes papéis em diferentes fenótipos da doença. As características imuno e histopatológicas incluem infiltração celular inflamatória, envolvendo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, ativação de mastócitos e lesão celular epitelial. O padrão mais estudado é o que envolve os eosinófilos. (PIZZICHINI *et al.*, 2020a)

O processo patológico leva a alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle autonômico e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea. Em alguns pacientes, o processo inflamatório ocasiona alterações estruturais persistentes nas vias aéreas, incluindo fibrose sub-basal, lesão de células epiteliais, hipertrofia de musculatura lisa e angiogênese. (IV DIRETIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA, 2006)

A asma grave tem uma patogênese distinta, caracterizada por um fenótipo misto Th2/Th1, com uma provável contribuição também das células Th17. Pacientes com asma grave são refratários ao tratamento com esteroides e, em geral, as infecções bacterianas e virais são responsáveis pela indução e progressão da doença. Entre 30 e 45% de todos os pacientes asmáticos não apresentam melhora na função pulmonar com altas doses de esteroide inalado, considerado padrão-ouro

no tratamento destes pacientes.(IV DIRETIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA, 2006)

Nos últimos 20 anos a compreensão sobre a heterogeneidade da asma fez com que houvesse maior interesse na fisiopatologia da inflamação na via aérea. A partir disso, novas drogas e abordagens terapêuticas vem sendo desenvolvidas. Ainda há uma lacuna no conhecimento acerca da relação do controle dos sintomas com a inflamação na via aérea.

O manejo da asma consiste em um ciclo de avaliação do controle da asma e dos riscos de crise grave, seguido pelo ajuste do tratamento de acordo com a essa avaliação.(PORSBJERG *et al.*, 2023)

O controle da asma envolve as seguintes dimensões: o controle dos sintomas, o risco futuro de desfechos adversos, a adesão e a técnica inalatória, efeitos colaterais e comorbidades. O controle dos sintomas envolve a frequência de sintomas diários, frequência de sintomas noturno, frequência do uso de medicação de alívio e limitação de atividade diária por asma. Por outro lado, a função pulmonar é o maior indicador de risco futuro.(GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

Outra abordagem para avaliar controle é o Teste de Controle da Asma (Asthma Control Test – ACT), considerando as últimas quatro semanas. O escore do ACT é calculado pela soma de pontos para cada questão, que variam de 1 a 5. As questões que indicam melhor controle da asma recebem maior pontuação. (JUNIPER *et al.*, [s. d.]) Ainda, como alternativo, o Questionário de Controle da Asma (Asthma Control Questionnaire, ACQ), foi especificamente elaborado para medir o controle da asma em adultos com idade igual ou superior a 17 anos. (JUNIPER *et al.*, [s. d.]

A inflamação eosinofílica avaliada por escarro induzido é viável, porém tecnicamente exigente, demorada, limitada a alguns centros de pesquisa e ainda necessita de mais estudos para ser recomendada como teste diagnóstico da prática clínica. (BRITISH THORACIC SOCIETY SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK BRITISH GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ASTHMA A NATIONAL CLINICAL GUIDELINE, [s. d.] 2014)

No passado, a análise do escarro era considerada pouco confiável e pouco reprodutível para auxiliar o entendimento dos mecanismos das doenças respiratórias. Mais recentemente, avanços importantes ligados ao processamento do escarro permitiram que a metodologia desse exame se tornasse exequível, reprodutível, válida e responsiva às intervenções. Vários pesquisadores têm utilizado esse método para estudar os diversos aspectos da inflamação das vias aéreas na asma. O escarro induzido tem sido um instrumento importante no manejo das doenças inflamatórias das vias aéreas. Além disso, a indução do escarro é uma técnica segura e pouco invasiva. Contudo, seu uso na prática clínica ainda é muito restrito em virtude da metodologia envolvida na indução e no processamento do escarro. (GONÇALVES *et al.*, 2014)

O monitoramento das células do escarro é benéfico em pacientes com asma moderada e grave, podendo contribuir para reduzir o número e a gravidade das exacerbações, tanto na asma eosinofílica como na asma não eosinofílica, sem necessariamente aumentar a dose total de corticosteroide. ((JAYARAM *et al.*, 2006)

O presente estudo tem como objetivo avaliar a eosinofilia no escarro induzido e sua associação com o grau de controle da asma em indivíduos com asma grave.

2 REFERENCIAL TEÓRICO:

2.1 DEFINIÇÃO:

A asma é a doença respiratória inflamatória crônica mais comum no mundo. É caracterizada por sintomas variáveis, como sibilância, opressão torácica, tosse e dispneia, e por obstrução ao fluxo aéreo também variável. Tanto os sintomas como a obstrução variam com o tempo e em intensidade. Isso é muitas vezes desencadeado por fatores como exercício físico, exposição a alérgenos, mudanças de temperatura e infecções virais.(CHUNG *et al.*, 2014; GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

Os sintomas de asma são recorrentes, em geral se apresentando como “crises”. A tosse, a dispneia e a constrição torácica variam ao longo do tempo. A probabilidade do diagnóstico aumenta se houver sibilância audível por um

profissional de saúde, bem como se houver história pessoal ou familiar de outras condições atópicas (eczema, dermatite atópica, rinite alérgica) e quando nenhum outro sinal ou sintoma sugerir diagnóstico diferente. A espirometria demonstrando obstrução reversível ao fluxo aéreo confirma o diagnóstico de asma junto ao quadro clínico apropriado. Porém, espirometria normal em paciente assintomático não exclui o diagnóstico de asma. (BRITISH THORACIC SOCIETY SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK BRITISH GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ASTHMA A NATIONAL CLINICAL GUIDELINE, [s. d.] 2014)

A asma pode gerar limitações físicas, emocionais, sociais e profissionais consideráveis aos pacientes; isso pode ser pior quando os sintomas não estão controlados. (BRAMAN, 2006)

2.2 EPIDEMIOLOGIA:

Não há regras universais que possibilitem combinar as informações clínicas e exames complementares de forma uniforme para diagnosticar a asma. Assim, o diagnóstico pode variar entre médicos e entre diferentes países, bem como tem variado ao longo do tempo. Há regiões do mundo em que a asma é subdiagnosticada, enquanto em outras regiões a doença é super diagnosticada. Em decorrência disso, há limitações em estimar a prevalência correta da doença. Ademais, estudos de prevalência da asma possuem metodologia diversa, utilizando instrumentos de coleta (questionários e protocolos) muito diferentes e em formatos variados. (INNES ASHER *et al.*, 2020)

Após um aumento crescente da prevalência da asma nos últimos anos, atualmente ela parece ter atingido um platô, mas ainda com significativa variação regional e ainda com aumento em países de baixa e média renda. Estimativas a partir de publicações dos últimos 5 anos sugerem uma prevalência global de sintomas de asma ao redor de 10% em crianças e adolescentes e de 6 a 7% em adultos 2% a 3% em adultos em países de baixa renda e 6-7% em adultos de países de alta renda. (PORSBJERG *et al.*, 2023)

Os países desenvolvidos são responsáveis por prevalências superiores a 10% de sua população. As maiores taxas são encontradas no Reino Unido (15%),

Nova Zelândia (15,1%), Austrália (14,7%), Canadá (14,1%) e Estados Unidos (10,9%). (BRAMAN, 2006)

Na América do Norte, 1 a cada 10 indivíduos tem asma, aproximadamente 35,5 milhões de pessoas.(BRAMAN, 2006) Entre os países da América, os EUA têm maior prevalência, tanto em adultos quanto em crianças. A menor prevalência reportada entre adultos é a do México (menor que 3%).(FORNO *et al.*, 2022)

Estima-se que, no Brasil, 4,6% da população adulta e 12,1% das crianças tenham asma.(FORNO *et al.*, 2022) Em 2015, um estudo transversal de base populacional utilizou dados coletados na Pesquisa Nacional em Saúde de 2013, que é realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O diagnóstico de asma era avaliado pela pergunta “algum médico já lhe deu o diagnóstico de asma?”. Foram estudados 60.202 adultos e a prevalência de asma nessa população foi de 4,4% (IC95% 4,1 - 4,7).(MENEZES *et al.*, 2015)

A asma é importante causa de incapacidade para o trabalho, não só por ser de elevada prevalência e de caráter crônico, mas principalmente por cursar com frequentes exacerbações e habitualmente acometer indivíduos em idade produtiva. Isso resulta em consequências socioeconômicas. A incapacidade para o trabalho tem sido quantificada por meio do número de dias perdidos, por readaptação profissional, alterações de jornada, necessidade de troca de emprego ou até mesmo aposentadoria por invalidez. Um estudo realizado utilizando os registros do INSS no Brasil avaliou os benefícios concedidos a trabalhadores que se afastaram por pelo menos 15 dias do trabalho, utilizando o diagnóstico de asma para requerer auxílio-doença. Em 2008, foram concedidos mais de 2400 benefícios auxílio-doença decorrentes de incapacidade por asma, a uma população de 32 milhões e meio de trabalhadores empregados, uma média de 7,5 benefícios a cada 100 mil empregados.(BARBOSA DE ABREU BRANCO; DE ANDRADE GOULART ILDEFONSO, 2012)

Em um estudo descritivo, extraído de um banco de dados DATASUS do governo brasileiro entre 2008 e 2013, foram analisados as hospitalizações e óbitos por asma, bem como o custo das hospitalizações. Foi também realizada uma subanálise geográfica. Em 2013, 2.047 pessoas morreram de asma no Brasil (5 óbitos/dia), com mais de 120.000 hospitalizações por asma. Durante o período de

estudo, o número absoluto de óbitos e hospitalizações por asma diminuiu 10% e 36%, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade hospitalar aumentou aproximadamente 25%. A subanálise geográfica mostrou que as regiões Norte/Nordeste e Sudeste apresentaram as maiores taxas de hospitalização e mortalidade hospitalar por asma, respectivamente. Além disso, entre os anos de 2008 e 2013, houve mais de 1 milhão de internações por asma no Brasil, com custo estimado de quase 170 milhões de dólares. Os custos das hospitalizações por asma acompanharam a redução do número de internações hospitalares, provavelmente sem mudança no valor total pela correção da inflação. Gastaram-se, no período avaliado, em média 161 dólares por hospitalização. Assim, embora os óbitos e hospitalizações por asma no Brasil estejam diminuindo desde 2009, os números absolutos ainda são altos, com elevados custos diretos e indiretos para a sociedade, o que mostra a relevância do impacto da asma em países de renda média. A assistência hospitalar é o maior componente individual de custos diretos da asma na saúde pública. (DE ARAUJO CARDOSO *et al.*, 2017)

2.3 DIAGNÓSTICO:

O diagnóstico de asma se dá a partir de história clínica compatível e limitação ao fluxo aéreo reversível documentada por espirometria.(GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

Os sintomas relatados mais frequentemente são: sibilância, constrição torácica, tosse e dispneia. A variabilidade dos sintomas com o tempo e em intensidade, o fato de haver piora durante a noite ou ao acordar, o surgimento desses sintomas com infecções virais e o desencadeamento a partir de exposição ao frio, risadas ou alérgenos são alguns fatores que aumentam a probabilidade de que os sintomas estejam relacionados à asma. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

Os sinais ao exame físico são inespecíficos, podendo ser inexistentes quando o paciente está bem. A asma pouco controlada pode exibir sibilos à ausculta pulmonar, mas a intensidade desses sibilos é um indicador de gravidade muito pobre. Em exacerbações agudas, taquipneia, pulso paradoxal, cianose e uso de musculatura acessória podem estar presentes. (MCCRACKEN *et al.*, 2017)

A limitação ao fluxo aéreo ou “obstrução” é diagnosticada quando, havendo redução abaixo do limite inferior para raça, idade e sexo, do volume expiratório forçado ao primeiro segundo (VEF1), há redução abaixo do limite inferior da relação VEF1/capacidade vital forçada (CVF). Geralmente, essa relação é maior que 0,75-0,80 em adultos. A reversibilidade dessa obstrução é demonstrada nas seguintes situações:

- a) Aumento >12% e >200ml no VEF1 (maior confiança quando >15% e >400ml) dosado após inalação de broncodilatador de curta ação, como Salbutamol 200-400mcg;
- b) Aumento >12% e >200ml no VEF1 basal após 4 semanas de tratamento com corticoide;
- c) Variação >12% e >200ml no VEF1 entre consultas;
- d) Queda \geq 20% no VEF1 com doses padronizadas de metacolina ou \geq 15% com hiperventilação, salina hipertônica ou manitol inalados. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]
- e) Aumento \geq 350 ml da CVF. (PRATA *et al.*, 2018a)

A broncoprovocação com metacolina pode ser útil nos casos de suspeita pela história clínica, mas espirometria normal, porque quando tem resultado negativo exclui a limitação ao fluxo aéreo, tornando o diagnóstico de asma improvável.(MCCRACKEN *et al.*, 2017) Esse teste, no entanto, tem baixa especificidade. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

O Óxido Nítrico (NO) é reconhecido como mediador biológico, produzido pelos pulmões e presente no ar exalado. Ele está associado à fisiopatologia de doenças respiratórias, incluindo a asma. A medida da Fração Exalada (FeNO) não é um exame diagnóstico de asma, mas pode auxiliar, junto ao quadro clínico, a confirmar casos de asma eosinofílica. Também, na indisponibilidade de avaliar eosinófilos no escarro induzido, pode ser preditor da responsividade aos corticoides. (DWEIK *et al.*, 2011)

2.4 HETEROGENEIDADE, FENÓTIPOS E ENDÓTIPOS:

Apesar de previamente considerada uma entidade uniforme, está bem estabelecido atualmente que a asma é uma doença heterogênea. Pesquisas, que

objetivaram esclarecer melhor essa heterogeneidade, levaram ao reconhecimento e à melhor caracterização de vários fenótipos que descrevem a manifestação da inflamação, o que pode ser útil para prever a resposta ao tratamento. (ROBINSON *et al.*, 2017a) Um fenótipo é definido como as múltiplas características observáveis de um organismo, resultante da interação entre a genética e influências do ambiente, e que é relativamente estável, mas não invariável, durante o tempo. (CHUNG *et al.*, 2014) Os fenótipos podem incorporar dados clínicos, fisiológicos, laboratoriais e/ou moleculares. (SCHOETTLER; STREK, 2020)

A asma pode ser dividida em fenótipos pela observação de manifestações clínicas da doença e em endótipos pelos mecanismos inflamatórios. Esses conceitos cresceram em importância devido ao surgimento de tratamentos direcionados por esses marcadores. A alergia a aeroalérgenos é diagnosticada pela sensibilização (testes cutâneos ou IgE específica) em combinação com sintomas relacionados à exposição. Os biomarcadores da inflamação tipo 2, incluem eosinófilos no sangue periférico maior que 300 células/ μ L e FeNO maior que 25ppb, de forma a diferenciar a asma tipo 2 alta e tipo 2 baixa. Embora o padrão ouro para avaliar a inflamação das vias aéreas seja o escarro induzido, a medida dos eosinófilos no sangue periférico é mais factível na prática clínica, embora com uma sensibilidade moderada, de forma que o achado de eosinófilos baixos não descarta inflamação eosinofílica nas vias aéreas. Além disso, o tratamento com esteroides suprime a inflamação tipo 2, de forma que os biomarcadores tipo 2 e sua variação ao longo do tempo deve ser avaliada no contexto do tratamento instituído. É provável que metade das pessoas com asma tenham doença eosinofílica, sendo essa proporção maior na asma grave. (PORSBJERG *et al.*, 2023)

Estudos recentes têm classificado alguns fenótipos para a asma, tais como: asma de início precoce, asma de início tardio, asma induzida pelo exercício, asma relacionada à obesidade, asma neutrofílica e ainda um subfenótipo da asma de início tardio que seria a doença respiratória exacerbada pela aspirina. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.])

A asma de início precoce acontece na infância, em geral antes da pré-adolescência, mais associada a imunidade TH2, reação de hipersensibilidade tipo I, inflamação eosinofílica, membrana basal subepitelial mais grossa e resposta a

corticoterapia. Dentre os asmáticos de início cedo, 40% deles têm histórico de dermatite atópica, contra apenas 4% dos asmáticos de início tardio. IgE total e IgE específica para alérgenos são também maiores em asmáticos de início recente. Mutações nos genes relacionados ao TH2 estão associadas à asma mais grave ((WENZEL, 2012)).

A asma eosinofílica de início tardio é associada a: eosinofilia maior ou igual a 2% persistente no escarro apesar do tratamento, sinusite, polipose nasal e, às vezes, a doença respiratória exacerbada pela aspirina. Frequentemente, é grave desde o início e com história familiar menos ostensiva. É provável que a resposta imune seja mais complexa do que a resposta TH2 associada à asma de início precoce. É possível que existam processos imunes alternativos associados a IL-33 e IL-17. Quanto à terapêutica, é encontrada maior refratariedade à corticoterapia, sendo a alternativa que vem sendo estudada o uso de anticorpos a IL-5 e modificadores de leucotrienos. (WENZEL, 2012)

A doença respiratória exacerbada pela aspirina é um subfenótipo da asma de início tardio e está associada à sinusite severa, pólipos nasais e respostas não mediadas pela IgE à aspirina e aos inibidores da ciclooxigenase-1 com risco de vida. (WENZEL, 2012)

A asma induzida pelo exercício, em geral, é leve, de modo que o indivíduo apresenta broncoconstrição (queda de 10-15% do VEF1) em resposta ao exercício sustentado. Está mais associada à atopia, sendo maiores as porcentagens de eosinófilos no escarro, o que está de acordo com uma resposta TH2. Quanto à resposta terapêutica, são relacionados modificadores de leucotrienos, anticorpos a IL-9 e beta-agonistas. (WENZEL, 2012)

Quanto à asma relacionada à obesidade, devem ser levados em consideração alguns fatores que possam causar confusão, como o maior gasto de energia durante a respiração, descondicionamento, falta de ar e uma maior probabilidade de refluxo gastroesofágico. Alguns estudos encontram na obesidade um estado pró-inflamatório envolvendo alta expressão de certos mediadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-6 e leptinas, embora a obesidade esteja consistentemente associada com menores quantidades de FeNO, falta de biomarcadores TH2 e, sobretudo, uma menor resposta à terapia com corticosteroide.

Mulheres são primariamente afetadas e há uma ausência de biomarcadores TH2. Para o subgrupo de pacientes obesos com asma não associada a resposta TH2, a perda de peso é benéfica, melhorando sintomas, qualidade de vida e hiperresponsividade brônquica. Já para indivíduos obesos com asma associada a resposta TH2 (alérgicos), a perda de peso não melhora a hiperresponsividade brônquica e pode até piorar a asma. Estudos futuros poderão englobar tratamentos com antioxidantes e possivelmente terapia hormonal. (WENZEL, 2012)

A asma neutrofílica é associada a menores níveis do VEF₁ e maior aprisionamento aéreo. Está associada a biomarcadores como IL-8, TH 17 e neutrofilia no escarro, que podem ser importantes na busca de terapêuticas alternativas. Um estudo sugere benefício de terapia com macrolídeos neste grupo, não se sabendo se há melhora devido a efeito antibiótico ou anti-inflamatório. (WENZEL, 2012)

A asma TH2 consiste em doença de início precoce, enquanto o início tardio se manifesta usualmente em forma mais grave. É provável que a maioria das asma alérgicas de início precoce seja leve, mas que uma crescente complexidade dos processos imunes leve a maior gravidade. A asma eosinofílica de início posterior sem elementos alérgicos tradicionais é mais provável de ser grave, enquanto a asma induzida pelo exercício é uma forma mais suave de asma TH2. A asma não-TH2 inclui asma associada à obesidade, de início muito tardio, bem como asma relacionada ao tabagismo e asma neutrofílica em que os indivíduos afetados apresentam pouca inflamação. (WENZEL, 2012)

Por outro lado, a celularidade da resposta inflamatória permitiu o reconhecimento de dois fenótipos principais: asma eosinofílica e asma não-eosinofílica. O padrão não-eosinofílico tem inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica. O fenótipo eosinofílico é o mais comum, sendo encontrado na maioria dos asmáticos sem tratamento e em metade daqueles em tratamento com corticoide. (PIZZICHINI *et al.*, 2020a) O fenótipo eosinofílico alérgico é caracterizado por:

1. Atopia, confirmada por: teste cutâneo por puntura e/ou IgE específica no sangue periférico;
2. Obstrução variável ao fluxo aéreo;

3. Resposta ao broncodilatador;

4. Inflamação eosinofílica associada a aumento de Imunoglobulina E (IgE) sérica: $\geq 3\%$ de eosinófilos no escarro e/ou eosinófilos no soro ≥ 150 cél/ μ L.

O estudo BRAEOS, realizado no Brasil, incluiu pacientes ao longo de 10 meses no ano de 2019. Esse foi um estudo transversal com pacientes acompanhados em 10 centros de asma, que incluiu adultos com diagnóstico de asma grave. O estudo concluiu que há uma alta prevalência do fenótipo alérgico no país: 40% tendo como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue >300 células/ mm^3 e 73% tendo como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue >150 células/ mm^3), com grande sobreposição entre os fenótipos eosinofílico e alérgico. (ATHANAZIO *et al.*, 2022a)

O fenótipo eosinofílico não-alérgico em geral tem início mais tardio, predomina no sexo feminino, em asmáticos com rinosinusite crônica com ou sem polipose nasal e/ou obesidade. Esses pacientes tendem a apresentar obstrução mais grave ao fluxo aéreo, pouca resposta a corticoterapia e exacerbações frequentes. Esse fenótipo é confirmado pela ausência de atopia, associada à inflamação eosinofílica: $\geq 3\%$ de eosinófilos no escarro e/ou eosinófilos no soro ≥ 150 cél/ μ L. (ATHANAZIO *et al.*, 2022a)

2.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA:

2.5.1 Controle:

A proposta da GINA (do inglês, *Global Initiative for Asthma*) (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]) é de que todo paciente deve ser interrogado sobre o controle da asma, tanto de sintomas como de risco de eventos adversos, além de ter a técnica inalatória revisada, avaliadas a aderência ao tratamento e comorbidades associadas. O conceito de controle da asma compreende o quanto dos sintomas diminui ou desaparece com o tratamento ((CHUNG *et al.*, 2014)): controle das limitações clínicas, como sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite; necessidade reduzida de medicação de alívio dos sintomas; ausência de limitação das atividades físicas; redução de

riscos futuros, como exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento.(PIZZICHINI *et al.*, 2020a)

Em 1992 foi publicada uma proposta (JUNIPER *et al.*, 1992a) em forma de questionário para avaliar o quanto o tratamento conseguia melhorar a qualidade de vida do paciente, abordando não só os sintomas diários e o uso de medicações de resgate, mas o impacto da asma na vida desse indivíduo. O AQLQ (do inglês, *Asthma Quality of Life Questionnaire*) inclui 32 questões, divididas nos seguintes domínios: Sintomas, Emoções, Exposição Ambiental, Atividade Física e Problemas Práticos. Esse questionário é usado para medir o impacto do tratamento em ensaios clínicos randomizados.

O *guideline* GINA (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]) sugere, contudo, que na prática diária seja utilizado um outro questionário, muito simples, que contempla:

1. Sintomas diurnos >2x na semana
2. Despertares noturnos por asma
3. Medicação de resgate >2x na semana
4. Limitação das atividades por asma

Com base nos parâmetros supracitados, a asma pode ser classificada em controlada (nenhum item checado), parcialmente controlada (1 ou 2 itens) e não controlada (>3 itens checados). A avaliação do controle, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas.

Além da tabela proposta no GINA, outra forma de avaliar o controle da asma é utilizando o Questionário de Controle da Asma, ACT (do inglês, *Asthma Control Test*). Essa ferramenta utiliza um escore numérico e questiona, além do que já é avaliado na GINA, a sensação de dispneia. O escore ACT classifica: pontuação ≥ 20 - asma controlada; entre 15 e 19 pontos - parcialmente controlada; abaixo de 15 pontos - asma não controlada. (PETRONI FARIA ROXO *et al.*, 2010)

Além dos escores, o controle da asma também é avaliado através do risco futuro de eventos adversos: exacerbações, limitação ao fluxo aéreo persistente e efeitos adversos dos tratamentos.(PIZZICHINI *et al.*, 2020a) Apesar de serem importantes para os desfechos, os sintomas não são suficientes para avaliar o controle da doença, visto que alguns pacientes têm pouca percepção sobre o que

sentem, que os sintomas podem ser controlados com medicações de resgate e que podem se relacionar com outras condições clínicas. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

São fatores de risco para exacerbações: outras comorbidades associadas, uso de ≥ 3 frascos de SABA ao ano ou ≥ 1 frasco ao mês, exposições não controladas (principalmente ao tabagismo), VEF1 $< 60\%$ e alta resposta ao broncodilatador. São fatores de risco independentes para exacerbações: história de intubação prévia ou qualquer internação em UTI por asma e 1 ou mais exacerbações graves no último ano. (LOYMANS *et al.*, 2016)

Enquanto o controle da asma expressa a variação dos sintomas com o tratamento, sua gravidade refere-se à quantidade necessária de medicamentos para atingir o controle e reflete, portanto, uma característica intrínseca da doença, que pode ser alterada lentamente com o tempo. (DE CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021a)

2.5.2 Tratamento:

O tratamento da asma envolve uma abordagem personalizada que inclui cuidados não farmacológicos, educação de auto-manejo, plano escrito para crise, treinamento para uso dos inaladores, tratamento das comorbidades, tratamento não-farmacológico (evitar tabagismo, perda de peso, remoção de exposições ocupacionais, evitar aspirina e medicações anti-inflamatórias nos casos de asma desencadeadas por estas medicações, remoção do mofo ou umidade) e tratamento farmacológico, que deve ser ajustado para o grau de doença com a mínima dose efetiva. (PORSBJERG *et al.*, 2023)

Os objetivos do tratamento da asma são diminuir sintomas, proporcionar manutenção das atividades, atingir valores na espirometria próximos à normalidade e prevenir eventos futuros, reduzindo risco de morte. Deve-se traçar um plano individual, levando em conta o perfil de cada paciente, para reconhecer exposições que funcionem como “gatilhos” para os sintomas, considerando o tipo de dispositivo inalatório mais apropriado e a classe de broncodilatador a ser utilizada. (MCCRACKEN *et al.*, 2017)

2.5.2.1 Manejo não farmacológico:

Os cuidados não farmacológicos para manejo da asma incluem orientação para evitar a exposição a alérgenos, evitar tabagismo ativo ou passivo, e evitar exposições ocupacionais. A tentativa de detectar alérgenos e prevenir a sensibilização norteia a maior parte das recomendações sobre prevenção de asma. Medidas de controle ambiental incluem redução da exposição domiciliar aos ácaros, uso de capas de polivinil no colchão, aconselhamento para não ter animais domésticos com pelos, uso de travesseiros com capa para proteger do pó, emprego de aspiração a vácuo na limpeza do ambiente e ausência de tabagismo no domicílio. (PORSBJERG *et al.*, 2023)

O hábito de fumar persiste como um desencadeante importante e deve ser abolido entre pacientes asmáticos e seus familiares. A asma é mais grave e há piora da função pulmonar em crianças cujos pais fumam. Para pacientes adolescentes, deve ser enfatizado que o hábito de fumar desencadeia crises. (HEDMAN *et al.*, 2011)

Os ácaros constituem o componente alergênico predominante na poeira domiciliar. Recomenda-se redução na exposição a esses alérgenos, particularmente a pacientes asmáticos já sensibilizados. As evidências atuais não permitem recomendar ou determinar qual método de limpeza, química ou física, é mais eficiente na redução dos níveis de ácaros. A limpeza deve ser a habitual, com a retirada de pó e mofo com aspiração e pano úmido; a retirada de travesseiro de penas e brinquedos de pano da cama do paciente não parece ter impacto. Não há indicação para o despojamento sistemático do ambiente, como o quarto ou a casa do paciente. Deve-se apenas afastar os fatores que estão associados ao desencadeamento de crises. (ARSHAD, 2005)

O efeito da presença de animais domésticos sobre o desencadeamento de asma permanece controverso. (ARSHAD, 2005) O tratamento, como visto adiante, é dividido em cinco etapas, e cada paciente deve ser alocado para uma delas, de acordo com o tratamento atual e o nível de controle, devendo ser feito ajustes conforme as mudanças que ocorrem de forma dinâmica.

2.5.2.2 Manejo farmacológico:

A base do tratamento medicamentoso da asma é constituída pelo uso de corticoide inalatório (CI) associado ou não a um broncodilatador de longa ação (do inglês, LABA, *long-acting β 2 agonist*). (PIZZICHINI *et al.*, 2020a)

As medicações utilizadas no tratamento da asma dividem-se em 3 categorias (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]

a) Medicações de controle:

Essas drogas contêm CI e são utilizadas para reduzir a inflamação nas vias aéreas, controlar sintomas e reduzir riscos futuros e a perda de função pulmonar. A dose e o regime dessas medicações devem ser otimizados para minimizar os riscos de efeitos adversos e de necessidade de corticoide oral.

Os corticoides inalatórios são a base do tratamento da asma, recomendados a todos os pacientes. A inflamação crônica das vias aéreas é encontrada mesmo em indivíduos com sintomas infrequentes ou sintomas de início recente. Em face disto, os CI em baixa dose têm sido recomendados mais precocemente, o que resulta em melhora da função pulmonar e também em menor declínio da função pulmonar após uma exacerbação grave. (DUNCAN *et al.*, 2014)

A associação de broncodilatadores de longa ação com os CI é indicada atualmente em todas as etapas de tratamento, como mostrado na figura 1. ((PIZZICHINI *et al.*, 2020a) Essa associação se mostrou ser superior em redução de exacerbações quando comparada ao uso de corticoide inalatório em monoterapia. (PETERS *et al.*, 2016) Além disso, pode ser utilizada como terapia de resgate. O uso de LABA em monoterapia na asma não é indicado. (BATEMAN *et al.*, 2018)

b) Medicações de alívio:

São fornecidas a todos os pacientes para uso sob demanda, para alívio dos sintomas, inclusive durante exacerbações. Também são recomendados para prevenir broncoconstrição durante o exercício. As drogas de alívio são divididas entre CI-Formoterol de baixa dose sob demanda ou broncodilatador de curta ação (do inglês, SABA, *short acting β 2 agonist*). (DE CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021a; PIZZICHINI *et al.*, 2020a)

c) Terapias adicionais para pacientes com asma grave:

Podem ser consideradas quando os pacientes têm sintomas persistentes e/ou exacerbações a despeito do tratamento otimizado com altas doses de medicação de controle (alta dose de CI + LABA) e controle de fatores de risco modificáveis. (DE CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021a)

O montelucaste é um antagonista dos receptores de leucotrienos que tem alguma eficácia na preservação da função pulmonar quando adicionado ao tratamento com CI+LABA em pacientes com asma moderada a grave.(CHUNG *et al.*, 2014)

Em pacientes que estão em uso de CI+LABA em doses altas, o uso de brometo de tiotrópio (um LAMA, do inglês *long-acting muscarinic antagonist*) melhora a função pulmonar (VEF1) e os sintomas, com a redução da necessidade do uso de SABAs e redução de risco de exacerbações. (KERSTJENS *et al.*, 2012)

A identificação das alterações na resposta imune em alguns subgrupos de pacientes com asma levou a fenotipagem e hoje ao uso regular de agentes imunobiológicos específicos. (SCHOETTLER; STREK, 2020) O Omalizumab foi a primeira droga aprovada para adultos e crianças >6 anos que tenham asma persistente moderada a grave com fenótipo alérgico e atópico (IgE elevada), agindo como um anticorpo anti-IgE, utilizada pela via subcutânea. Já a via inflamatória ativada pelas interleucinas 4 e 13, que faz com que haja liberação de eosinófilos, pode ser bloqueada com os imunobiológicos anti-IL4/anti-IL13, como o Dupilumab, aprovado para pacientes com dermatite atópica e eosinofilia. Além disso, o fenótipo do asmático grave e eosinofílico pode ser tratado, nos casos graves, com imunobiológicos anti-IL5, como o Mepolizumab, o Reslizumab e o Benralizumab, indicados para pacientes com eosinofilia periférica. (SCHOETTLER; STREK, 2020)

O tratamento de controle da asma é dividido em etapas de I a V, nas quais a dose de CI é aumentada progressivamente e/ou outras drogas vão sendo acrescentadas (DE CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021a):

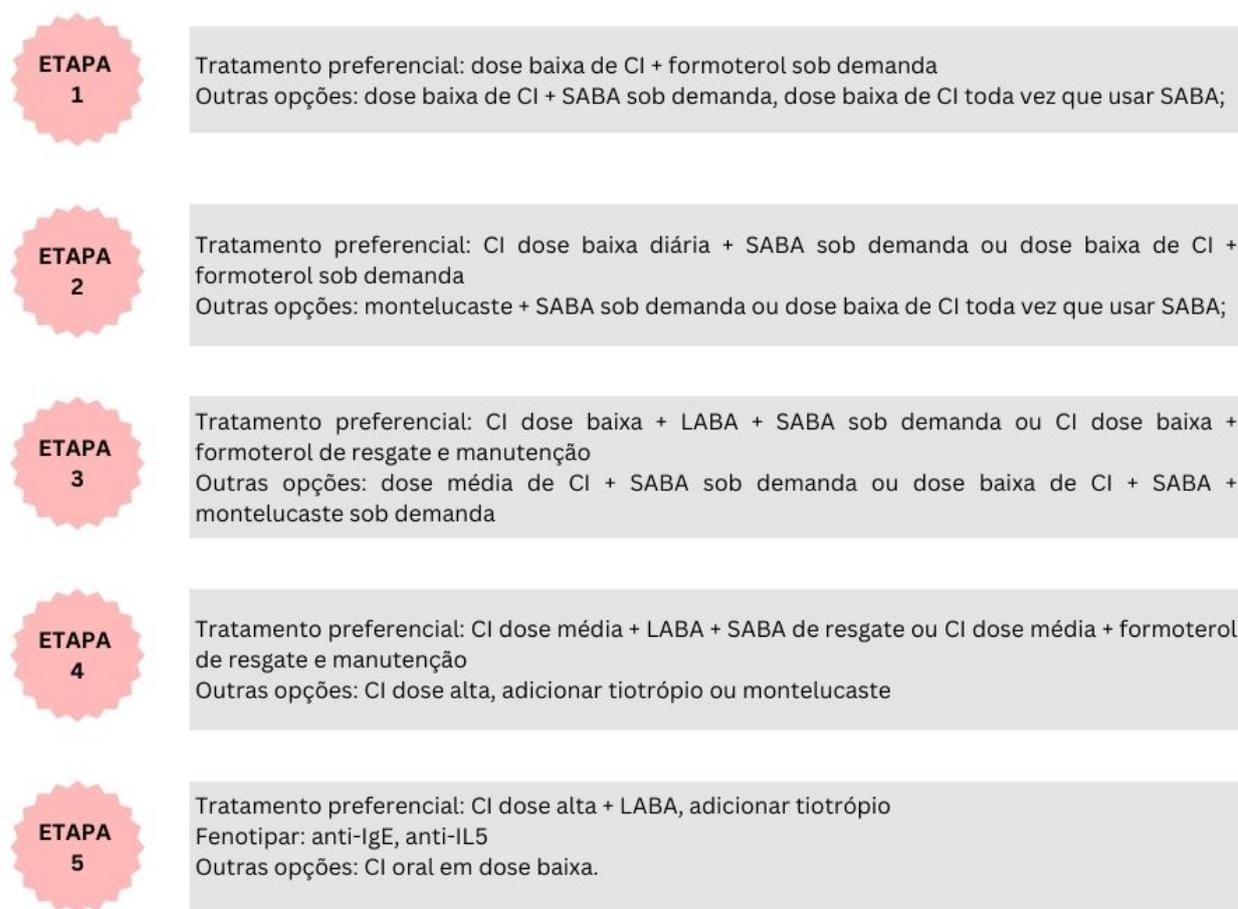


Figura 1: Etapas de tratamento da asma, conforme recomendação da SBPT

2.5.3 Asma grave:

Apesar de a maioria dos pacientes asmáticos serem efetivamente tratados com as medicações disponíveis atualmente, existe uma parcela que permanece “difícil de tratar”. Esses pacientes demandam uma série de recursos, onerando o sistema de saúde com várias necessidades. No Brasil, estima-se que a prevalência de asma grave seja 3,7% de todos os casos de asma em adultos. Apesar da prevalência relativamente baixa, os pacientes com asma grave estão particularmente suscetíveis à perda de qualidade de vida e de função pulmonar, assim como a exacerbações com necessidade de internação hospitalar. (PONTE; SOUZA-MACHADO, 2021)

O Consenso da *European Respiratory Society /American Thoracic Society*(CHUNG *et al.*, 2014) define asma grave como aquela que requer tratamento pelas etapas IV e V do *guideline* GINA (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-

WMS, [s. d.]) (alta dose de corticoide inalatório e LABA) no último ano, ou necessita do uso de corticoide sistêmico por 50% ou mais dias do último ano para prevenir que se torne “não controlada”, ou a que persiste “não controlada” a despeito dessas terapias. A asma não controlada é definida por pelo menos um dos seguintes:

1. Controle ruim dos sintomas: ACQ consistentemente ≥ 1.5 ou ACT < 20 ou Não Controlada pela tabela GINA
2. Exacerbações graves frequentemente: 2 ou mais exacerbações com necessidade de corticoide sistêmico por 3 dias ou mais no último ano
3. Exacerbações muito graves: pelo menos uma hospitalização, necessidade de internação em UTI ou de ventilação mecânica no último ano
4. Limitação ao fluxo aéreo: VEF1 $< 80\%$ do previsto (na presença de relação VEF1/CVF $<$ limite inferior da normalidade) quando há retirada de broncodilatadores.

A evidência de qualquer um desses 4 critérios em vigência de terapias em altas doses, ou de um paciente que não preenche esses critérios, mas vem em uso crescente de doses de corticoide, classifica o paciente como portador de “asma grave”. (CHUNG *et al.*, 2014) (PIZZICHINI *et al.*, 2020b)

Após confirmação do diagnóstico de asma, revisão de técnica inalatória e exclusão de diagnósticos diferenciais, há de se investigar comorbidades associadas que possam contribuir para a dificuldade do controle dos sintomas, como doença do refluxo gastroesofágico, rinosinusite com ou sem polipose nasal, obesidade, tabagismo, Apneia Obstrutiva do Sono, uso de certos medicamentos (ex.: aspirina, betabloqueadores) e discinesia de laringe. Além disso, enquanto se reconhece o processo fisiopatológico e a heterogeneidade da asma, compreende-se que nem todos os processos responderão da mesma forma às terapias, tampouco terão o mesmo curso clínico da doença. A fenotipagem pode promover terapias guiadas e mais efetivas. O fenótipo eosinofílico está associado a maior número de exacerbações e mau controle dos sintomas. (CHUNG *et al.*, 2014)

2.5.4 Asma de difícil controle:

Apesar de grande parte dos pacientes atingirem o controle da asma e não mais apresentarem exacerbações com corticoides inalatórios, alguns não conseguirão

atingir nenhum desses objetivos, mesmo após longo período de terapia em alta dose. Alguns desses pacientes têm asma grave, mas a maioria deles tem fatores que se associam com a dificuldade de controlar os sintomas.

Antes de fazer diagnóstico de asma grave é importante que sejam excluídos principais problemas que dificultam o controle da asma: técnica inalatória incorreta, baixa aderência às terapias, diagnóstico incorreto, comorbidades não controladas (rinosinusite, DRGE, AOS), fatores psicossociais e exposição continuada a agentes irritantes ou sensibilizantes, no trabalho ou em casa. (PIZZICHINI *et al.*, 2020a)

As recomendações do GINA para investigar a asma não controlada são(GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.]):

- 1 - Iniciar assistindo ao paciente realizar a técnica inalatória e discutir aderência e barreiras ao uso dos medicamentos;
- 2 - Confirmar o diagnóstico: se não houver evidência de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria ou outro teste, considerar suspender o corticoide e realizar novas provas de função pulmonar depois de 2 a 3 semanas;
- 3 - Se possível, remover potenciais fatores de risco e manejar comorbidades;
- 4 - Considerar *step up* do tratamento;
- 5 - Referenciar a um serviço de asma grave.

2.6 O PAPEL DA EOSINOFILIA:

A inflamação na asma, deflagrada por uma série de fatores, resulta em broncoconstrição, acúmulo de muco e potencial remodelamento da via aérea. Entre as doenças eosinofílicas, alérgicas e não-alérgicas, as interleucinas 9, 13 e os leucotrienos ativam diretamente as células da estrutura da via aérea a promover contração da musculatura lisa, aumentam a permeabilidade capilar, recrutam outras células da imunidade e fazem hipersecreção de muco, o que pode levar a fibrose.(OPPENHEIMER *et al.*, 2022)

A inflamação do tipo 2 é encontrada na maioria das pessoas que têm asma grave, caracterizada por citocinas inflamatórias produzidas pelo sistema imune adaptativo quando exposto a alérgenos/irritantes. Essas citocinas, que são secretadas pelos mastócitos e pelos linfócitos TH2, sinergicamente promovem recrutamento de eosinófilos para o tecido da via aérea. Uma vez ativados, os

eosinófilos apresentam os antígenos específicos para a células TH2 para promoção subsequente da inflamação, maturação, ativação e sobrevivência desses eosinófilos, o que é mediado pela interleucina 5. Na doença não alérgica e eosinofílica, células linfoides tipo 2 secretam interleucinas 5 e 13, o que compõe o ambiente inflamatório. (OPPENHEIMER *et al.*, 2022)

O eosinófilo é a célula que converge entre a fisiopatologia da doença e o dano à via aérea. (OPPENHEIMER *et al.*, 2022)As primeiras observações sobre o papel da hipereosinofilia e a gravidade da asma foram feitos no final dos anos 90, em um estudo publicado por Bousquet *et. al.* Os investigadores estudaram a presença de eosinófilos e da proteína liberada por essa célula em espécimes biológicas como de lavado broncoalveolar e de biópsia endobrônquica em pacientes com asma grave, identificando uma forte relação entre a gravidade da doença e o número de células. (BOUSQUET *et al.*, 1990)

A eosinofilia no sangue periférico é uma outra característica da asma, sendo um marcador indireto de inflamação. Ela se relaciona com a gravidade dos sintomas, o grau de limitação ao fluxo aéreo e à responsividade à metacolina ou à histamina. Entretanto, os eosinófilos no sangue podem estar aumentados em outras condições clínicas que podem ou não se associar à asma, como rinite, eczema e atopia. (WITTIG *et al.*, [s. d.]

2.7 EOSINÓFILOS NO ESCARRO INDUZIDO:

O escarro é definido como a secreção das vias aéreas inferiores, composta por muco e células. A composição celular já é conhecidamente alterada na asma há mais de 100 anos, com elevação de eosinófilos.(JAYARAM *et al.*, 2000)Isso tem sido um instrumento importante no manejo das doenças inflamatórias das vias aéreas.

Uma das primeiras publicações que investigou a presença de eosinófilos no escarro foi realizada em 1957 e incluiu 90 pacientes. Esse foi um ensaio clínico que comparou os eosinófilos presentes no escarro espontâneo com a resposta à prednisolona oral. Ainda que com uma série de problemas metodológicos, esse estudo publicado no Lancet em 1958 já trazia a ideia da importância dos eosinófilos no escarro para a fisiopatologia da asma. (MORROW BROWN EDIN, [s. d.]

Entretanto, nem sempre o escarro conseguia ser expectorado espontaneamente. Examinar apenas uma pequena amostra tende a analisar células irregularmente distribuídas e dificulta o reconhecimento do muco entre a saliva. Esses resultados, portanto, não eram confiáveis. Com o passar dos anos, a investigação da inflamação na via aérea veio sendo facilitada pela análise de escarro induzido por salina hipertônica aerossolizada. (PAVORD *et al.*, 1997a)

O primeiro estudo que testou um método de indução de escarro foi publicado em 1992. Foram comparados 17 indivíduos asmáticos com 17 indivíduos saudáveis que não conseguiam produzir escarro espontaneamente, com objetivo de avaliar a taxa de sucesso e a segurança do método, a taxa de reprodutibilidade da contagem celular e a diferença do número de células entre os indivíduos dos 2 grupos. Amostras do trato respiratório inferior foram obtidas em 76% das primeiras tentativas. O desfecho de segurança foi avaliado pela queda no VEF1 durante a inalação de salina hipertônica, com máxima queda de 20%. (PIN *et al.*, 1992)

Em 1996, Pizzichini *et. al.* investigaram as características da inflamação na via aérea utilizando escarro induzido durante exacerbações graves. A resposta inflamatória foi caracterizada por degeneração celular, poucas células viáveis e presença de muitos granulócitos de eosinófilos. Foi identificada eosinofilia importante no escarro. Eles compararam a resposta celular ao tratamento com prednisona e concluíram que a melhora no VEF1 era diretamente proporcional à queda do número de eosinófilos. (M PIZZICHINI *et al.*, [s. d.]

Desde então, nos últimos 20 anos os estudos demonstraram repetibilidade, responsividade e validade nos métodos de análise celular no escarro. Esses métodos são variados e vem evoluindo com o passar do tempo. (WITTIG *et al.*, [s. d.]

O método utilizado para coleta de escarro induzido no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) seguiu as recomendações do protocolo validado por Pavord *et. al.* (PAVORD *et al.*, 1997a) A técnica se inicia com a aferição basal do VEF1 por meio da espirometria. Após, administra-se 200 mcg de salbutamol inalado. Após 20 minutos, é realizada nova medida do VEF1. Se o VEF1 for menor do que 70% do previsto, administra-se 7 mL de solução fisiológica 0,9% utilizando um nebulizador

ultrassônico RespiraMax. Se o VEF1 for maior ou igual a 70%, administra-se 7 mL de solução salina a 3% utilizando um nebulizador ultrassônico RespiraMax. É realizada nova aferição do VEF1 e, se houver queda maior que 20% do VEF1 ou sintomas, o teste é descontinuado. Se houver queda do VEF1 entre 10 e 20%, é repetida a inalação prévia. Se houver queda menor que 10% do VEF1, o paciente é orientado a enxaguar a boca, engolir a água e assoar o nariz para diminuir a contaminação por saliva ou descarga pós-nasal. A seguir, o paciente é instruído a tossir e a depositar o escarro em um recipiente limpo. O procedimento é repetido com salina 4% e 5%. (PAVORD *et al.*, 1997a) O processamento laboratorial deve ser realizado em até 2 horas.

Um estudo realizado no Reino Unido buscou investigar o impacto da presença de eosinófilos no escarro de pacientes com asma, em termos de gravidade da doença, avaliada por sintomas diários, *peak flow* e VEF1. Foram comparados 74 pacientes com variados níveis de gravidade de asma e 22 pacientes controles não atópicos. Foi encontrada uma correlação significativa entre o número de eosinófilos no escarro e a gravidade da asma: os pacientes com asma grave têm em maior número. Além disso, a quantidade de células chegou a ser 44% maior no grupo com asma grave, a despeito da dose e do tempo de uso de corticoide, sugerindo que a inflamação persista apesar do tratamento nesse grupo de pacientes. (LOUIS *et al.*, 2000)

A realização da indução do escarro é simples e segura, além de menos invasiva do que a análise da celularidade por meio de broncoscopia e biópsia endobrônquica. As medidas objetivas podem auxiliar no diagnóstico e no tratamento da asma, identificar pacientes em estágios iniciais da doença e beneficiar pacientes e médicos. No entanto, há demanda de profissionais capacitados para sua realização, além de laboratório especializado em análise de celularidade em escarro. (JAYARAM *et al.*, 2000)

A análise do escarro necessita de um profissional treinado, especializado e certificado para examinar celularidade nesse tipo de espécime, além de ser um procedimento exclusivo de laboratórios clínicos. O material pode ser armazenado na geladeira por até 8 horas. A contagem celular envolve a divisão entre saliva e escarro, o que muitas vezes inviabiliza a amostra. A totalidade de células e a

viabilidade dessas são determinadas em um hemocítômetro, que consegue diferenciar mais de 400 células. O controle de qualidade deve ser regular, sendo essencial para a padronização do método para que se possa confiar nos resultados. Com um profissional treinado, os resultados podem estar disponíveis em cerca de 1 hora e meia, podendo ser interpretados nas primeiras 24h, tempo suficiente para decisões clínicas serem tomadas.(NAIR; HARGREAVE, 2010)

Enquanto análise promissora, a implementação do escarro induzido na prática clínica permanece difícil. Essa necessidade de examinar a amostra enquanto fresca e de equipe bem treinada com regular controle de qualidade do exame, além do custo do procedimento, são fatores que implicam em dificuldades de implementação da prática. Atualmente, poucos centros realizam coleta de escarro induzido com essa finalidade, a maioria em protocolos de pesquisa.(JAYARAM *et al.*, 2000)

2.8 ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO BASEADA NOS EOSINÓFILOS:

Quando não há controle dos sintomas a despeito do tratamento otimizado, a Etapa V do GINA sugere que seja buscado o fenótipo do paciente para ajuste medicamentoso com terapia específica. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.])A investigação adicional deve ser feita em ambulatório de especialista, com equipe multidisciplinar. Nessa etapa, sugere-se a exclusão de diagnósticos diferenciais, com coleta de hemograma, leucograma, imunoglobulinas, tomografia de tórax, testes cutâneos e IgE específicas.

Em pacientes que vêm em uso de corticoide inalatório em dose alta ou corticoide oral, mas persistem sintomáticos e/ou exacerbando, a possibilidade de inflamação TH2 refratária deve ser considerada. São características sugestivas desse perfil: eosinófilos no sangue periférico $\geq 150/\mu\text{L}$, e/ou FeNO $\geq 20\text{ppb}$, e/ou eosinófilos no escarro $\geq 2\%$ ou 3% e/ou asma desencadeada por alérgenos específicos. (ATHANAZIO *et al.*, 2022a; CHUNG *et al.*, 2014; GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.])

Nos casos em que há eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$, devem ser buscadas outras causas para essa alteração laboratorial, como tratando parasitoses e solicitando ANCA para exclusão de Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte. (CHUNG *et al.*, 2014)

Um ensaio clínico randomizado de pacientes utilizando altas doses de CI+LABA comparou estratégia de tratamento baseada em biomarcadores com a baseada no algoritmo de controle e exacerbações. O estudo foi inconclusivo porque uma proporção grande de pacientes não seguiu as recomendações de mudanças no tratamento. (SELROOS *et al.*, 1995)

Outro estudo de efetividade duplo cego, grupo-paralelo, randomizou 117 adultos em 2 estratégias durante um período de 2 anos. A primeira estratégia, “clínica”, ajustava o tratamento com base nos sintomas e na espirometria. A estratégia de comparação, “escarro”, utilizava a contagem celular no escarro para guiar o tratamento com corticoide, na tentativa de manter o percentual de eosinófilos igual ou inferior a 2%. Na fase 1 do estudo se encontrava o tratamento mínimo para manter o controle da doença e na fase 2 se continuava esse tratamento. O desfecho primário era a redução do risco relativo de ocorrência de exacerbação e a duração de tempo sem exacerbar. O grupo da estratégia baseada no escarro teve uma redução de 49% no risco geral de exacerbações graves. Houve uma redução geral no tempo até a primeira exacerbação eosinofílica, indicada por um risco relativo de 0,19 (0,054 - 0,830), $p=0,03$, com uma redução de risco relativo de 81%.(PARAMESWARAN *et al.*, [s. d.]

Por fim, a revisão sistemática publicada na Cochrane avaliou 6 estudos que compararam intervenções na asma baseadas em sintomas com intervenções baseadas nos eosinófilos do escarro. Concluiu-se que, em adultos com sintomas persistentes e/ou exacerbações a despeito de alta dose de CI ou CI+LABA, o tratamento pode ser ajustado baseado na eosinofilia no escarro (>3%), pois isso pode reduzir exacerbações e doses de CI. (PETSKY; LI; CHANG, 2017)

Em adultos com asma grave, sugere-se que o tratamento seja guiado por critérios clínicos, incluindo sintomas, fatores de risco modificáveis, comorbidades e preferências dos pacientes. (GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS, [s. d.])Entretanto, a contagem de eosinófilos no escarro pode ser muito útil, se realizada em centros com experiência na técnica. (CHUNG *et al.*, 2014)

Ao se tratar do controle dos sintomas, um menor número de estudos buscou comparar a eosinofilia do escarro com o grau de controle da asma.

Uma coorte retrospectiva desenvolvida na Bélgica e publicada em 2017 incluiu pacientes com diversos graus de gravidade. A primeira parte do estudo foi uma coorte com 187 pacientes e a segunda, uma coorte de validação, que teve 79 pacientes. Os pacientes eram submetidos a coleta de escarro induzido em duas ocasiões. Após, eram divididos em 2 grupos: grupo eosinofílico, quando a quantidade de eosinófilos no escarro fosse maior ou igual a 3% e o grupo não eosinofílico. Os grupos eram muito semelhantes em relação às características demográficas e clínicas, sendo apenas uma pequena parte da população estudada usuária de CI em dose alta. A análise univariada da comparação entre controle da asma pelo questionário ACQ e a variação do número de eosinófilos com o tempo encontrou uma associação estatisticamente significativa: a cada queda de 1% de eosinófilos no escarro, havia aumento de 0,021 pontos no ACQ. Na análise multivariada, o aumento era de 0,011 pontos, $p < 0,01$. (DEMARCHE *et al.*, 2017a)

No Brasil, um estudo transversal foi realizado com pacientes de 2 ambulatórios de Pneumologia em Florianópolis. Foram incluídos pacientes não tabagistas, que vinham recebendo tratamento para asma por pelo menos 1 ano, não tinham outras doenças respiratórias e nem exacerbações nos últimos 6 meses. Os pacientes eram classificados quanto ao controle da asma de acordo com a tabela do GINA. Eles foram submetidos a provas de função pulmonar, testes cutâneos e escarro induzido, e responderam ao questionário AQLQ. O objetivo principal do estudo era comparar o grau de controle da asma com a eosinofilia no escarro e a qualidade de vida. A maioria dos pacientes com asma controlada tinham escarro paucigranulocítico: quase 7 a cada 10 indivíduos com asma controlada. Isso sugeriu que respostas negativas às 4 questões na tabela de controle do GINA são bons indicadores de controle da inflamação na via aérea também. Já nos pacientes com asma não controlada ou parcialmente controlada a presença dos sintomas não foi um bom indicador de inflamação eosinofílica. Nesse estudo, a proporção de escarro eosinofílico foi muito semelhante entre os grupos de controle de asma, o que pode ser reflexo da dificuldade de prever o tipo de inflamação. Em relação à qualidade de vida, um dado interessante foi que 40% dos pacientes com asma controlada referiam algum impacto na qualidade de vida. (PIZZICHINI *et al.*, 2019)

3 JUSTIFICATIVA:

Há poucos estudos que comparam a eosinofilia no escarro com o controle da asma. No Brasil, apenas um grupo se dedicou a buscar essa associação, investigando pacientes com asma leve a moderada. Frente à importância de traçar o perfil de controle da asma de uma população complexa, com asma grave, além da necessidade de compreender melhor o impacto da eosinofilia no escarro desses pacientes, foi desenvolvido um estudo exploratório em termos locais, que buscou implantar o escarro induzido em um hospital universitário para pesquisa.

4 OBJETIVOS:

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:

Investigar a relação entre os eosinófilos presentes no escarro induzido de pacientes com asma moderada a grave e o grau de controle da doença.

4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Analisar a implementação de um método convencional de coleta e processamento de escarro induzido em pacientes com asma grave em um serviço terciário, em um hospital universitário.

5 REFERÊNCIAS:

ARSHAD, Syed Hasan. Primary prevention of asthma and allergy. [S. l.]: Mosby Inc., 2005.

ATHANAZIO, Rodrigo *et al.* Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, [s. l.], v. 48, n. 3, p. e20210367, 2022a.

BARBOSA DE ABREU BRANCO, Anadergh; DE ANDRADE GOULART ILDEFONSO, Simone. Prevalence and duration of social security benefits allowed to workers with asthma in Brazil in 2008* Prevalência e duração dos benefícios auxílio-doença decorrentes de asma no Brasil em 2008J *Bras Pneumol.* [S. l.: s. n.], 2012.

BATEMAN, Eric D. *et al.* As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 378, n. 20, p. 1877–1887, 2018.

BOUSQUET, Jean *et al.* Eosinophilic Inflammation in Asthma. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 323, n. 15, p. 1033–1039, 1990.

BRAMAN, Sidney S. The global burden of asthma. *Em:* , 2006. *Chest*. [S. l.]: American College of Chest Physicians, 2006. p. 4S-12S.

BRITISH THORACIC SOCIETY SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK BRITISH GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ASTHMA A NATIONAL CLINICAL GUIDELINE. . [S. l.: s. n.], [s. d.].

CHAKIR, J. *et al.* Monitoring sputum eosinophils in mucosal inflammation and remodelling: A pilot study. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 48–53, 2010.

CHUNG, Kian Fan *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 343–373, 2014.

CRAPO, Robert O; MORRIS, Alan H; GARDNER, Reed M. Reference Spirometric Values Using Techniques and Equipment that Meet ATS Recommendations 13. [S. l.: s. n.], [s. d.].

DE ARAUJO CARDOSO, Thiago *et al.* The impact of asthma in Brazil: A longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 163–168, 2017.

DE CARVALHO-PINTO, Regina Maria *et al.* 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 47, n. 6, 2021.

DE CARVALHO-PINTO, Regina Maria *et al.* Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2021. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 1–24, 2021.

DEMARCHE, Sophie F. *et al.* Asthma Control and Sputum Eosinophils: A Longitudinal Study in Daily Practice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 1335-1343.e5, 2017.

DOS SANTOS, V. C.H. *et al.* Association of quality of life and disease control with cigarette smoking in patients with severe asthma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [s. l.], v. 55, 2022.

DUNCAN, Bruce B. *et al.* *Medicina Ambulatorial - 4.ed.: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. Artmed Editora Ltda, [s. l.], v. 4, n. 102, 2014.

DUNCAN, C. J.A. *et al.* Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 484–490, 2003.

DWEIK, Raed A *et al.* An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, [s. l.], v. 184, n. 5, p. 602–615, 2011.

FIREMAN, Elizabeth *et al.* Simplified detection of eosinophils in induced sputum. *Inflammation Research*, [s. l.], v. 60, n. 8, p. 745–750, 2011.

FORNO, Erick *et al.* Asthma in the Americas: An Update A Joint Perspective from the Brazilian Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and American Thoracic Society. [S. l.]: American Thoracic Society, 2022.

GINA-MAIN-REPORT-2022-FINAL-22-07-01-WMS. [s. l.],

GONÇALVES, Jéssica *et al.* Confiabilidade da coloração hematológica rápida para citologia de escarro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 250–258, 2014.

HEDMAN, Linneá *et al.* Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. *Thorax*, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 20–25, 2011.

INNES ASHER, M. *et al.* Trends in worldwide asthma prevalence. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 56, n. 6, 2020.

IV DIRETIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 32, p. S447–S474, 2006.

JAYARAM, L. *et al.* Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: Effect on exacerbations. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 483–494, 2006.

JAYARAM, L *et al.* Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 150, 2000.

JUNIPER, E F *et al.* Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. [s. l.], *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):902-7.

JUNIPER, E. F. *et al.* Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: Development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 76–83, 1992.

KERSTJENS, Huib A.M. *et al.* Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 367, n. 13, p. 1198–1207, 2012.

LOUIS, Renaud *et al.* The Relationship between Airways Inflammation and Asthma Severity *Am J Respir Crit Care Med.* [S. l.: s. n.], 2000.

LOYMANS, Rik J.B. *et al.* Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: Development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax*, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 838–846, 2016.

M PIZZICHINI, Marcia M *et al.* Sputum in Severe Exacerbations of Asthma Kinetics of Inflammatory Indices after Prednisone Treatment. [S. l.: s. n.], [s. d.].

MCCRACKEN, Jennifer L. *et al.* Diagnosis and management of asthma in adults a review. [S. l.]: American Medical Association, 2017.

MENEZES, Ana Maria Baptista *et al.* Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa nacional de saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [s. l.], v. 18, p. 204–213, 2015.

MORITZ, Pablo *et al.* Determination of the inflammatory component of airway diseases by induced sputum cell counts: use in clinical practice* Determinação do componente inflamatório das doenças das vias aéreas através do escarro induzido: utilização na prática clínica *J Bras Pneumol.* [S. l.: s. n.], 2008.

MORROW BROWN EDIN, H. Treatment of Chronic Asthma with Prednisolone significance of eosinophils in the sputum. [S. l.: s. n.], [s. d.].

NAIR, Parameswaran; HARGREAVE, Frederick E. Measuring bronchitis in airway diseases: Clinical implementation and application - Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest*, [s. l.], v. 138, n. 2 SUPPL., p. 38S-43S, 2010.

OPPENHEIMER, John *et al.* Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions: Similarities, differences, and misconceptions. [S. l.]: American College of Allergy, Asthma and Immunology, 2022.

PARAMESWARAN, K *et al.* Clinical judgement of airway inflammation versus sputum cell counts in patients with asthma. [S. l.: s. n.], [s. d.].

PAVORD, I D *et al.* The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. [S. l.: s. n.], 1997.

PETERS, Stephen P. *et al.* Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 375, n. 9, p. 850–860, 2016.

PETRONI FARIA ROXO, Jaqueline *et al.* Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil* Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil *J Bras Pneumol.* [S. l.: s. n.], 2010.

PETSKY, Helen L.; LI, Albert; CHANG, Anne B. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. [S. l.]: John Wiley and Sons Ltd, 2017.

PIN, I. *et al.* Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 25–29, 1992.

PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes *et al.* 2020 Brazilian thoracic association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1–16, 2020.

PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes *et al.* How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity?. *ERJ Open Research*, [s. l.], v. 5, n. 1, 2019.

PIZZICHINI, Marcia M M *et al.* Spontaneous and Induced Sputum to Measure Indices of Airway Inflammation in Asthma. [S. l.: s. n.], [s. d.].

PONTE, Eduardo Vieira; SOUZA-MACHADO, Adelmir. Severe asthma in Brazil: From diagnosis to treatment. [S. l.]: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2021.

PORSBJERG, Celeste *et al.* Asthma. [S. l.]: Elsevier B.V., 2023.

PRATA, Tarciane Aline *et al.* Spirometry reference values for black adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 449–455, 2018.

ROBINSON, D. *et al.* Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2017.

SCHOETTLER, Nathan; STREK, Mary E. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. [S. l.]: Elsevier Inc, 2020.

SELROOS, O. *et al.* Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest*, [s. l.], v. 108, n. 5, p. 1228–1234, 1995.

SILVA ET. AL. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. Porto Alegre: [s. n.], 2007.

SIMPSON, Jodie L.; MCEL DUFF, Patrick; GIBSON, Peter G. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration*, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 147–151, 2009.

SINGH, Ajit. An Introduction to Experimental and Exploratory Research. SSRN Electronic Journal, [s. l.], 2021.

WENZEL, Sally E. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. [S. l.: s. n.], 2012.

WITTIG, Heinz J *et al.* Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. [S. l.: s. n.], [s. d.].

WOOD RA *et al.* Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* , [s. l.], v. 703, p. 773–779, 1999.

6 CONCLUSÕES:

Este esse estudo transversal, realizado em uma população com asma grave atendida em um ambulatório de um hospital terciário no sul do Brasil, sugere que o achado de eosinofilia no escarro induzido não está associado ao controle da asma nem à qualidade de vida associada aos cuidados de saúde.

Deve-se salientar que, a despeito do protocolo de pesquisa ter sido seguido rigorosamente, 27 dos 72 indivíduos que realizaram escarro induzido não obtiveram amostra satisfatória para realização do exame citológico.

Além disso, a amostra do presente estudo teve uma amostra de conveniência e o tamanho amostral foi muito pequeno, com baixo poder estatístico. Assim, os achados devem ser considerados como geradores de hipóteses.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Estudos com melhor delineamento e com maior tamanho amostral são necessários para avaliar definitivamente a associação entre eosinofilia no escarro induzido e controle da asma. Além disso, em face das limitações técnicas em se implantar esse método como avaliação de rotina na prática clínica, alternativas e aperfeiçoamentos metodológicos na realização do escarro induzido para determinar a presença de eosinófilos na asma devem ser pesquisadas.

8 APÊNDICES:

Segue aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.