

## Estudo longitudinal da função pulmonar, óxido nítrico exalado e nível de controle da asma em crianças e adolescentes tratados com beclometasona inalatória.

*Longitudinal study of lung function, exhaled nitric oxide and asthma control level in children and adolescents treated with inhaled beclomethasone.*

Uarlhinson Oliveira Andrade<sup>1</sup>, Giselle Santos Magalhães<sup>2</sup>, Nulma Souto Jentzsch<sup>3,4</sup>, Maria Glória Rodrigues-Machado<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Embora as diretrizes recentes se concentrem no controle da asma, um número significativo de pacientes permanece pouco controlado. **Objetivo:** Avaliar os efeitos longitudinais de corticosteroides na função pulmonar, inflamação e controle da asma. **Material e métodos:** Vinte e duas crianças e adolescentes asmáticos (10,5±2,55 anos) participaram de três visitas (intervalo de 2 meses). O tratamento com beclometasona (1 jacto 12/12h) teve início na primeira visita. Em cada visita foram avaliadas a espirometria, a fração de óxido nítrico exalado (FeNO) e o teste de controle da asma (TCA). **Resultados:** Um paciente foi classificado com asma controlada, 10 com asma parcialmente controlada (APC), e 11 com asma não controlada (NC). Na terceira visita, 14 pacientes foram classificados como APC e 7 NC. A relação VEF1/CVF(%) aumentou significativamente da primeira para a terceira visita. O número de pacientes com asma, com baixos níveis de FeNO aumentou de 9 para 16 pacientes e com níveis intermediários de FeNO reduziu de 7 para 2 pacientes (comparação da primeira e 3 visitas). Como esperado, o nível de FeNO correlacionou-se inversamente com a relação VEF1/CVF(%) em todas as avaliações. O escore do TCA basal e o VEF1% correlacionaram-se positivamente na primeira visita. Níveis de FeNO, VEF1(%), VEF1/CVF(%), e o escore do TCA não diferiram entre os asmáticos atópicos e não-atópicos nas três avaliações. **Conclusão:** O tratamento com corticosteroides melhorou a classificação do nível de controle da asma. Apesar da grande dispersão dos níveis de FeNO, este biomarcador correlacionou-se inversamente com a relação VEF1/CVF(%), nas três avaliações.

**Palavras-chave:** Asma. Óxido Nítrico. Inflamação. Hipersensibilidade Imediata

<sup>1</sup> Faculdade Ciências Médicas-Minas Gerais, Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Fisiologia e Biofísica. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>3</sup> Faculdade Ciências Médicas-Minas Gerais, Departamento de Medicina. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>4</sup> Unidade de Referência de Saúde Campos Sales, Prefeitura de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG - Brasil.

### Instituição:

Faculdade Ciências Médicas-Minas Gerais, Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Fisiologia e Biofísica. Belo Horizonte, MG - Brasil.

### \* Autor Correspondente:

Giselle Santos Magalhães  
E-mail: magalhaes.g.santos@gmail.com

Recebido em: 15/05/2018.

Aprovado em: 01/11/2018.

## ABSTRACT

**Introduction:** Although recent guidelines focus on asthma control, a significant number of patients remains poorly controlled. **Objective:** To evaluate the longitudinal effects of corticosteroids on lung function, inflammation and asthma control. **Methods:** 22 asthmatic children and adolescents (10.5±2.55 years) participated of three visits (2 months a part). On each visit spirometry, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), level of asthma control (Asthma Control Test-ACT), and asthma severity were assessed. The beclomethasone (1 jet 12/12h), started on the first visit. **Results:** One patient was classified as having controlled asthma, 10 partially controlled asthma (PCA), and 11 uncontrolled asthma (UC). On the third visit, 14 patients were classified as PCA and 7 UC. The FEV1/FVC(%) significantly increased from baseline to the third visit. The number of asthma patients with low levels of FeNO increased from 9 to 16 patients and the number of asthma patients with intermediate levels of FeNO reduced from 7 to 2 patients, considering the first and third visits. As expected, the FeNO correlated inversely with FEV1/FVC(%) in all evaluations. The baseline ACT score was positively correlated with baseline FEV1%. FeNO levels, FEV1(%), FEV1/CVF(%), and ACT scores did not differ between atopic and non-atopic subgroups in 3 time points. **Conclusion:** Treatment with corticosteroids improved the classification of the asthma control level. Despite the great dispersion of the FeNO levels, this biomarker correlated inversely with Tiffeneau index in the three evaluations.

**Keywords:** Asthma. Nitric Oxide. Inflammation Mediators

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, definida pela história de sintomas respiratórios de sibilos, dispneia, aperto no peito, tosse e limitação crônica do fluxo aéreo.<sup>1</sup> A asma apresenta diferentes fenótipos que podem estar relacionados com a história natural da doença, com as características imunológicas, inflamatórias, estruturais das vias aéreas e o controle clínico.<sup>2</sup> A inflamação, as alterações estruturais provocadas pela manutenção do processo inflamatório e o desequilíbrio entre síntese e degradação de matriz extracelular levam à redução do calibre das vias aéreas e à hiperresponsividade brônquica.<sup>1</sup> Estudos epidemiológicos mostraram que a asma é hoje a doença crônica mais comum entre as crianças e é uma das principais causas de absenteísmo entre os escolares e os adultos no trabalho. Além disso, a asma está associada com uma significativa taxa de mortalidade.<sup>3</sup>

O teste de função pulmonar é útil para avaliar a obstrução ao fluxo aéreo, a reversibilidade da obstrução das vias aéreas pela prova broncodilatadora e a variação excessiva da função pulmonar. O baixo volume expiratório forçado em primeiro segundo da capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>) é um

forte preditor independente de risco de exacerbações e declínio da função pulmonar.<sup>1</sup>

O papel da fração exalada do óxido nítrico (FeNO) no manejo da asma não está bem estabelecido. O óxido nítrico exalado é considerado um marcador de inflamação das vias aéreas e está intimamente associado com a inflamação eosinofílica pulmonar.<sup>4</sup> Segundo alguns autores, este biomarcador das vias aéreas pode ser utilizado para definir o fenótipo da asma, prever o desenvolvimento e exacerbação da doença, prever a capacidade de resposta de corticosteróides e avaliar o nível de controle da asma.<sup>5,6</sup> Além disso, foi demonstrado que pacientes com níveis mais elevados da FeNO apresentam taxas mais elevadas de declínio do VEF<sub>1</sub>.<sup>7</sup> Entretanto, nenhum dos estudos realizados até agora demonstrou que o uso da FeNO foi melhor do que as diretrizes atuais de asma para controlar as exacerbações da asma. Além disso, existe uma grande variação nos níveis da FeNO entre os indivíduos, que pode refletir a heterogeneidade da atividade enzima óxido nítrico sintase (NOS) no epitélio e/ou a contribuição de outros fatores não eosinofílicos epiteliais da atividade da NOS.<sup>8</sup>

O objetivo do manejo da asma é o controle da doença, que refere-se à extensão com a qual as manifestações da asma são atenuadas ou suprimidas pelo tratamento, e compreende

dois domínios distintos: o controle dos sintomas e a redução dos riscos futuros de eventos adversos.<sup>1</sup> Vários instrumentos têm sido utilizados para avaliar o controle da asma. O teste de controle da asma (TCA), um dos instrumentos mais utilizados na prática clínica, é constituído de cinco questões que avaliam sinais e sintomas e o uso de medicação de resgate ( $\beta_2$  agonista de curta duração) nas últimas quatro semanas.<sup>9</sup> A validade e a responsividade do TCA às alterações no controle da asma têm sido documentadas em vários estudos.<sup>10, 11</sup>

O tratamento medicamentoso se baseia na redução do processo inflamatório, sendo o corticosteroide inalatório a terapia de eleição na asma. O corticosteroide inalatório reduz a frequência e a gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e de atendimentos nos serviços de emergência, assim como melhora a qualidade de vida, a função pulmonar e a hiper-responsividade brônquica bem como, diminui a broncoconstrição induzida pelo exercício.<sup>12</sup> Estudo recente de Marchioro et al. mostrou que a grande maioria dos pacientes com asma no Brasil não apresenta sua doença controlada, segundo critérios internacionais. De acordo com estes autores, as medicações de manutenção do controle da asma ainda são subutilizadas no Brasil, e o uso de medicações de alívio e de corticosteroide oral são mais frequentes em pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada.<sup>12</sup>

A asma é reconhecida, tipicamente, por uma doença inflamatória eosinofílica das vias aéreas. Entretanto, a associação entre a inflamação e o controle clínico da asma não está bem estabelecida. Estudos demonstram que a redução de corticosteroides está associada à perda do controle clínico e aumento de eosinófilos no exame de escarro. Devido ao controle inadequado da asma, este estudo avaliou o efeito do corticosteroide inalatório beclometasona (Clenil®250µg/jato-Laboratory Chiesi-Brazil) sobre a associação entre a função pulmonar (utilizada para diagnóstico e classificação da asma), FeNO (marcador de inflamação eosinofílica das vias aéreas), controle da asma (teste de controle da asma) e manifestações clínicas da asma em crianças e adolescentes sem uso prévio de corticoterapia inalatória.

## MÉTODOS

### CÁLCULO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi obtido para se detectar uma diferença de 3/5 do desvio-padrão das diferenças entre duas medidas de um mesmo indivíduo, longitudinalmente. Considerando o nível de significância de 5% e com poder de 80%, obteve-se  $n = 22$ . A fórmula utilizada foi:

$$n = \left[ \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})Sd}{\bar{d}} \right]^2,$$

onde  $\bar{d}$  e  $Sd$  denotam a média e o desvio-padrão das diferenças entre duas medidas (longitudinalmente), e  $z_{1-\alpha/2}$  e  $z_{1-\beta}$  são quantis da distribuição Normal relacionados ao nível de significância e ao poder, respectivamente.<sup>13</sup>

### TIPO, LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal, com 22 crianças e adolescentes asmáticos, classificados com asma persistente moderada e grave. O estudo foi realizado na Unidade de Referência Secundária Campos Sales em Belo Horizonte,

Minas Gerais, no período de fevereiro a dezembro de 2015. Nesse período foram realizadas três avaliações clínicas, com intervalo médio de dois meses cada. Os participantes foram encaminhados por clínicos gerais e pediatras da Atenção Básica de Saúde.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros, com asma persistente moderada e grave, classificados segundo os critérios do GINA (2015), sem histórico de tratamento com corticosteroide inalatório 30 dias antes da primeira consulta (basal), na faixa etária de 7 a 15 anos, e aptos a realizarem a espirometria e medida da FeNO. Critérios de exclusão foram as doenças crônicas além da asma, infecções recentes das vias aéreas, presença ou histórico de febre nos últimos 30 dias, exacerbação da crise da asma, fumantes e incapacidade de executar os procedimentos propostos.

### ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (0004.0.418.000-11). Todos os responsáveis legais dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e os participantes assinaram o termo de assentimento.

### PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Após o período de repouso e jejum de pelo menos 1 hora, foram realizadas a dosagem da FeNO e a aferição das medidas antropométricas. Após o exame clínico foram realizadas a espirometria e a prova broncodilatadora. Posteriormente foi realizado o teste alérgico e sua leitura após 15 minutos. Por último foi aplicado o teste de controle da asma e perguntas sobre as principais manifestações clínicas da asma.

### TESTE ALÉRGICO CUTÂNEO

Os pacientes foram submetidos ao teste cutâneo da Immunotech (Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil) cujo painel constava no kit 11 tipos de reagentes sendo, 02 controles, um positivo de 02 ml (Teste EP histamina 10 mg/ml) e o outro negativo (Teste EP solução salina) com 03 ml e os outros nove tipos: *Dermatophagoides pteronyssinus* 20 %, *Dermatophagoides farinae* 20%, *Blomiatropicalis* 5%, *Alternaria alternata* 5%, *Aspergillus fumigatus* 5%, barata 5%, mosquito 5%, epitélio de cão 5%, epitélio de gato 5%, cada frasco com 3 ml. O Kit foi conservado conforme padronizado, de 2 a 8° C, e sua validade foi até 31/01/2016.

Para a realização do teste foi realizada a limpeza prévia da pele, na face média ventral (volar) dos antebraços, com água corrente e sabão degermante de uso comum nas unidades de saúde. Foi utilizada uma agulha estéril intradérmica – ID (13 x 3,8), de uso único, descartada posteriormente em local apropriado. Após a realização do primeiro *pick* (puntura) na epiderme com a agulha, foi demarcado o limite de no mínimo 3 cm entre os locais dos demais *picks*. A agulha foi introduzida perpendicularmente à pele fazendo uma pequena pressão. Subsequentemente, foi colocada uma gota dos controles para comparação com os demais reagentes. Após cada *pick*, respeitando o espaço delimitado anteriormente, foram postos os antígenos supracitados por meio de um conta-gotas que vedava individualmente cada frasco, sem que houvesse a contaminação pelos outros reagentes. Determinou-se, também, a distância de pelo menos 1 cm para a aplicação,

sem que houvesse a contaminação da conta gotas com a pele. Após 15 minutos da aplicação do último reagente, foi realizada a leitura das púpulas formadas que deveriam ter no mínimo 3 mm de diâmetro para serem confirmadas como reação positiva ao reagente, sendo registrado em formulário próprio. Ao término das leituras foi solicitado aos participantes que lavassem o local com água corrente e secasse com papel toalha. Os pacientes foram alertados quanto à persistência do prurido, edema e vermelhidão no local do pick, sendo desaconselhados a usar qualquer tipo de pomada, creme, loção ou produto que não fosse prescrito pelo médico, bem como, que evitassem coçar ou esfregar.<sup>14,15</sup>

Crianças e adolescentes em uso de antialérgicos sistêmicos e tópicos, presença de lesões e dermatites no local da realização do teste; histórico de anafilaxia; crise de asma e rinite no dia do teste ou anterior a 5 dias e presença de quadro febril foram isentos dos testes.

### AValiação DA Fração EXALADA DE Óxido Nítrico

Para o teste da FeNO foi utilizado o NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Sweden) conforme preconizado pela *American Thoracic Society* (ATS)<sup>16</sup> e pelo fabricante. O fluxo de exalação foi de 50 mL/s, tempo de teste decorrido da expiração até a leitura de 5 a 30s, tempo para leitura de aproximadamente 34s<sup>17</sup>. Foram realizadas 3 medidas em cada participante, com intervalo de 10 minutos entre elas. Para a análise dos resultados da FeNO, os pacientes foram divididos em dois sub-grupos, idade  $\geq 12$  anos e  $\leq 11$  anos, de acordo com o ponto de corte recomendado pelo fabricante. Os pacientes descansaram 15 minutos antes do teste. Em contato prévio os pacientes foram orientados para que ficassem em jejum por um período mínimo de uma hora. Os testes foram realizados na posição de pé.

### TESTE DE CONTROLE DA ASMA

O teste de controle da asma (TCA) foi aplicado em todas as consultas, sempre pelo mesmo entrevistador. O TCA possui cinco itens que dizem respeito aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeito da asma nas atividades diárias, sem a necessidade de medidas de função pulmonar. Cada questão apresenta uma escala de resposta cuja pontuação varia entre 1 e 5, resultando em um escore total do teste entre 5 e 25 pontos. A pontuação de 25 refere-se ao controle total. O escore entre 20 e 24 pontos indica asma parcialmente controlada, e um escore abaixo de 20 significa asma não controlada.<sup>18,19</sup>

### ESPIROMETRIA

Para a realização da espirometria foi utilizado o aparelho (VM1 ATS, Clement Clarke, CE0120, Made in the U. K.), com bocal descartável de polipropileno, na posição de pé e sempre pelo mesmo observador. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e de reprodutibilidade seguiram as normas da *ATS/European Respiratory Society* (ERS). Os parâmetros analisados foram a capacidade vital forçada (CVF), o VEF<sub>1</sub> e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. As crianças e adolescentes foram orientados a realizar uma inspiração máxima e, a seguir, exalar todo o volume de ar com esforço máximo com a boca devidamente acoplada ao bucal, evitando-se o vazamento de ar. Para a prova broncodilatadora foram

utilizados 4 jatos de salbutamol (Aerolin<sup>®</sup> - 100 µg/jato), com intervalo mínimo de um minuto entre eles. Após 15 minutos o teste foi repetido e a resposta broncodilatadora foi considerada positiva para valores superiores a 12% do VEF<sub>1</sub> (% do previsto) (GINA, 2015) [1]. Para os valores previstos foram utilizadas as equações de Polgar e Promadhat.<sup>20</sup>

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão. Para a verificação da normalidade dos dados foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. As comparações das variáveis do teste de função pulmonar, pré- e pós-broncodilatador, foram realizadas utilizando-se o test t pareado. Para as comparações longitudinais das variáveis foi utilizado *One Way ANOVA*, ou Kruskal-Wallis, quando apropriado. Para análise das associações entre as diferentes variáveis e entre a mesma variável, de acordo com as visitas, foi utilizado o teste de Pearson ou Sperman, quando apropriado. A medida da FeNO foi categorizada e analisada por faixa etária e sua comparação entre as visitas não apresentou distribuição normal e os testes de Kruskal Wallis e Mann Whitney foram utilizados. A análise dos dados foi feita com o *software Graphpad Prism* versão 6.0. O nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Das 37 crianças e adolescentes elegíveis para o estudo, entre os meses de janeiro a novembro de 2015, 22 participaram de 3 visitas e completaram os procedimentos propostos. Quatorze delas compareceram em apenas uma consulta e/ou não conseguiram realizar os exames propostos (FeNO e espirometria). Uma criança desistiu de participar do estudo.

A Tabela 1 mostra as características da 22 pacientes do estudo. Não houve diferença quanto ao número de participantes divididos por gênero. Em relação à raça foi observado que a maioria dos participantes foi composta por pardos (54,5%), brancos (36,4%) e negros (9,1%). No teste alérgico houve predominância de asmáticos atópicos (72,7%). Na classificação de gravidade da asma foi observado que 72,7% dos participantes apresentavam persistente moderada, e apenas 27,3% persistente grave. A prova broncodilatadora foi negativa em 77,3% dos pacientes asmáticos.

Os dados da avaliação longitudinal da espirometria, da medida da FeNO, dos testes de controle da asma e dos sintomas estão apresentados na Tabela 2. Para apresentação dos resultados da medida da FeNO, os pacientes foram divididos em subgrupos para as faixas etárias  $< 12$  anos e  $\geq 12$  anos e posteriormente em baixo, intermediário e altos valores desta variável, conforme a padronização do fabricante.

A média dos escores do TCA foi  $19,36 \pm 3,27$  em condições basais,  $20,50 \pm 4,49$  e  $20,77 \pm 4,02$ , nas segunda e terceira visitas, respectivamente. Entretanto, o aumento foi significativo somente entre a segunda e a terceira visita ( $p = 0,0309$ ). O TCA correlacionou-se moderada e positivamente com VEF<sub>1</sub>% em condições basais ( $r = 0,4480$ ,  $p = 0,0417$ ).

Em relação aos dados da função pulmonar, o VEF<sub>1</sub> (%) não variou significativamente entre as visitas.

**Tabela 1.** Os dados estão expressos em média  $\pm$  DP. F - Feminino, M - Masculino, IMC - Índice de massa corporal, CVF - Capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> - Volume expiratório forçado no 1 segundo da CVF. FeNO- Fração exalada de óxido nítrico. Os dados entre os parênteses representam os valores mínimo e máximo das medidas.

Amostra (F/M)	11/11
Raça	
Branca	8
Parda	12
Negra	2
Idade(anos)	10.5 $\pm$ 2.55
Peso (Kg)	39.5 $\pm$ 9.69
Altura (cm)	141.6 $\pm$ 13.60
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	19.6 $\pm$ 3.03
Eutrófico	18.6 $\pm$ 3.67
Sobrepeso	19.1 $\pm$ 0.93
Obesidade	22.8 $\pm$ 2.03
Teste alérgico	
Atópicos	16
Não atópicos	6
Classificação da gravidade da asma	
Persistente moderada	16
Persistente Grave	6
Dados espirométricos	
CVF (ml)	1.82 $\pm$ 0.75 (0.66-4.00)
CVF (%)	79.0 $\pm$ 17.48(32- 120.5)
VEF <sub>2</sub> (ml)	1,64 $\pm$ 0.69 (0,66-3.97)
VEF <sub>2</sub> (%)	78.8 $\pm$ 15.08(34.90- 104.50)
VEF <sub>2</sub> /CVF (%)	93.7 $\pm$ 11.10(52.50- 102.10)
Prova broncodilatadora	
Positiva	5
Negativa	17

Diferentemente, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (%) aumentou significativamente da consulta basal para a terceira visita (p = 0,0098).

Os níveis da medida da FeNO, do VEF<sub>1</sub> (%), do CVF, da relação VEF<sub>1</sub>/CVF (%), e do escore de TCA não diferiram entre os subgrupos atópicos e não atópicos nos 3 momentos de avaliação.

### SINTOMAS REFERIDOS NAS VISITAS

Os sintomas referidos demonstrados na Tabela 2 apontam uma predominância da queixa tosse, tanto diurna quanto noturna com pouca variação entre as consultas, mas com discreta diminuição comparando o basal com a 3ª visita (10/13 para 8/8). Dor torácica foi pouco referida tanto no basal (04 participantes) como na 3ª visita (03 participantes).

A Tabela 3 mostra a média  $\pm$  DP dos valores absolutos de acordo com a idade e os níveis de gravidade da medida da FeNO. A medida da FeNO correlacionou-se significativamente entre o basal e segunda visita, bem como a segunda e terceira visitas (Figura 1). Como esperado a medida da FeNO correlacionou-se inversamente com a relação VEF<sub>1</sub>/

CVF avaliados em condições basais, bem como, na segunda e terceira visitas (Figura 2).

O escore do TCA da visita basal foi positivamente correlacionado com o VEF<sub>1</sub> (%) da consulta basal (r = 0,4480, p = 0,0417) da Figura 3A.

## DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os efeitos da beclometasona sobre a função pulmonar, inflamação das vias aéreas e o controle da asma de crianças e adolescentes, em três visitas consecutivas, com intervalo de dois meses entre elas. A função pulmonar, avaliada pela relação VEF<sub>1</sub>/CVF (%) aumentou significativamente da primeira para a terceira visita. Além disso foi observado que o nível da FeNO correlacionou-se inversamente com o aumento da relação VEF<sub>1</sub>/CVF (%), avaliados nas três visitas. O nível de controle da asma, avaliado pelo TCA, correlacionou-se positivamente com o VEF<sub>1</sub> %, somente na primeira visita. Os níveis da FeNO, o VEF<sub>1</sub> (%), a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (%), e o escore do TCA não diferiram entre os participantes com asma atópica e não-atópica, definida por teste cutâneo positivo, nos três momentos avaliados.

Na classificação de gravidade da asma foi observado que 72,7% dos participantes apresentavam persistente moderada, e apenas 27,3% persistente grave. O nível de controle da asma dos participantes constituiu-se principalmente de asma parcialmente controlada (45,5%) e não-controlada (50,5%). Na terceira visita, a percentagem de participantes com asma parcialmente controlada aumentou para 63,63% e não-controlada diminuiu para 31,31%, sugerindo aumento no controle da asma a partir do início do uso de corticosteroide para o controle da asma. O sintoma predominante nesta amostra foi a queixa tosse, tanto diurna quanto noturna com pouca variação entre as consultas, mas com discreta diminuição comparando a primeira e a 3ª visitas. A dor torácica foi pouco referida ao longo do tratamento.

Os corticosteroides inalatórios têm sido considerados como tratamento de primeira linha em adultos e crianças que têm asma persistente. A supressão da inflamação por corticosteroides afeta positivamente a inflamação das vias respiratórias e os sintomas da asma na maioria dos pacientes. Sua principal ação é inibir os genes inflamatórios que codificam citocinas, quimiocinas, molécula de adesão, enzimas e receptores inflamatórios.<sup>21</sup>

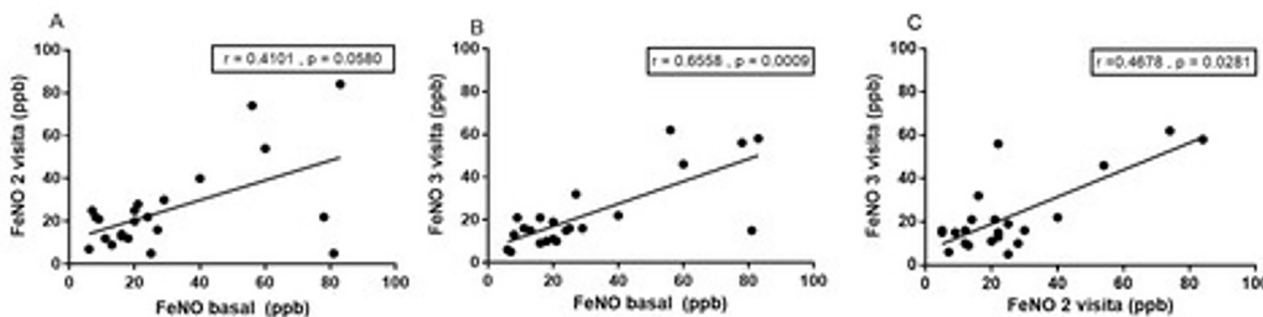
Uma das estratégias utilizadas para monitorar o controle da asma e a resposta a agentes anti-inflamatórios, como os corticosteroides, é a avaliação do nível da FeNO, marcador de inflamação das vias aéreas.<sup>16</sup> O nível da FeNO foi o primeiro e é o mais amplamente marcador de inflamação das vias aéreas utilizado.<sup>8</sup> Segundo alguns autores o nível da FeNO prediz a probabilidade de responsividade a corticosteroides mais consistentemente que espirometria, resposta broncodilatadora, variabilidade do pico de fluxo expiratório (PFE) e hiperresponsividade à metacolina.<sup>22,23</sup> Outros autores têm demonstrado que o nível da FeNO pode ser usado como marcador de controle da asma<sup>16</sup> e que este apresenta resposta rápida à modificação do tratamento (Grob et al., 2008).<sup>24</sup> Entretanto, os estudos que utilizam os níveis da FeNO como método alternativo para modificar o tratamento com corticosteroide baseado nos sintomas e/ou função pulmonar são conflitantes.<sup>25</sup> Para a análise dos resultados da FeNO, os pacientes do presente estudo foram divididos em dois sub-grupos, idade  $\geq$  12 anos e  $\leq$  11 anos, de acordo com o ponto

**Tabela 2.** FeNO - Fração exalada de óxido nítrico, TCA - Teste de controle da asma. VEF1% - Volume expiratório forçado em 1 segundo da capacidade vital forçada (CVF) e VEF1/CVF. Os dados estão expressos em média ± DP (mínimo e máximo) para VEF1 e VEF1/CVF.

	Basal	2ª visita	3ª visita
FeNO (n)			
Baixo			
< 12 anos (< 20 ppb)			
≥ 12 anos (< 25 ppb)	9	12	16
Intermediário			
<12 anos (20 - 35 ppb)	7	6	2
≥12 anos (25 - 50 ppb)			
Alto			
< 12 anos (> 35 ppb)	6	4	4
≥ 12 anos (>50 ppb)			
TCA(n)			
Não controlado	11	5	7
Parcialmente controlado	10	17	14
Controlado	1	0	1
VEF <sub>2</sub> %	76,41 ± 15,15 (38,1-97,2)	76,49 ± 16,68 (34,9-104,5)	79,95 ± 13,60 (50,5 - 102,6)
VEF <sub>2</sub> /CVF %	84,96 ± 13,61 (52,5-100,0)	92,42 ± 10,50 (70,2 - 102,1)	93,55 ± 6,47 (77,2-100,0)
Sintomas (n)			
Tosse diurna/noturna	10/13	10/10	8/8
Chieira	7	6	4
Cansaço	7	5	5
Dor torácica	4	1	3

**Tabela 3.** Níveis da FeNO de acordo com a idade e com seus respectivos valores de referência

FeNo (ppb)	Basal	2 Visita	3 Visita
		< 12 anos	
Baixo	12,43 ± 4,65	10,29 ± 3,35	12,09 ± 4,57
Intermediário	23,00 ± 3,94	25,60 ± 3,78	21,00 ± 0,0
Alto	58,00 ± 2,83	64,00 ± 14,14	54,00 ± 11,31
		> 12 anos	
Baixo	13,50 ± 6,36	17,60 ± 7,64	19,40 ± 14,16
Intermediário	30,33 ± 8,51	31,00 ± 12,73	32,00 ± 0,0
Alto	80,67 ± 2,52	84,00 ± 0,0	57,00 ± 1,41



**Figura 1.** Correlação da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) nas visitas basal, 2a e 3a visitas.

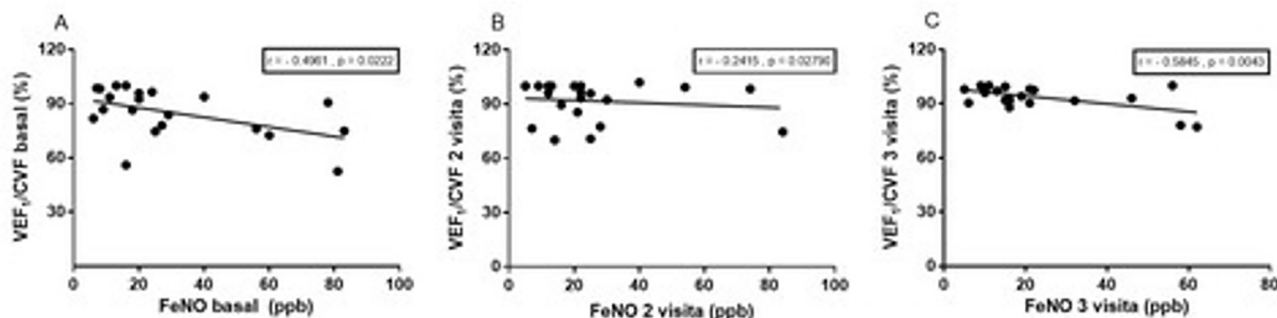


Figura 2. Correlação da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e o índice de Tiffeneau, nas visitas basal, 2a e 3a visitas.

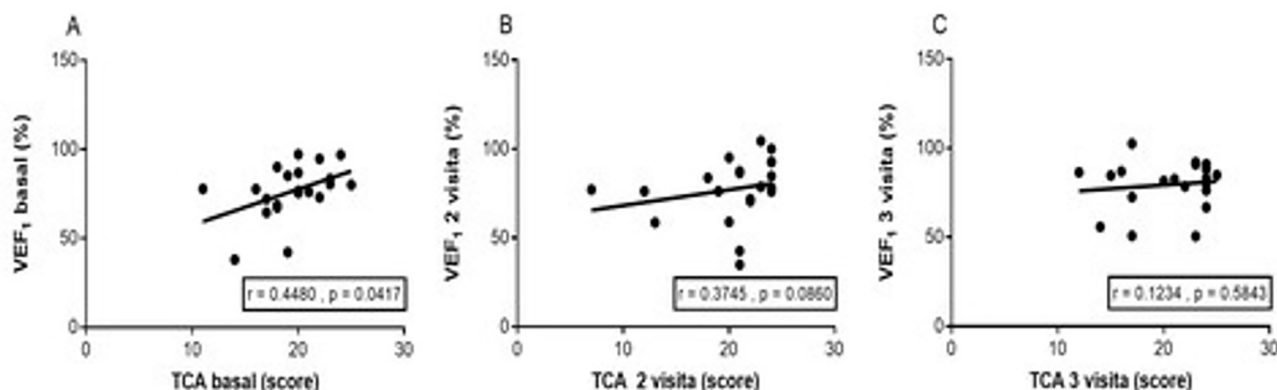


Figura 3. Correlação do teste de controle da asma (TCA) e o volume expiratório forçado em primeiro segundo da capacidade vital forçada (VEF1), nas visitas basal, 2a e 3a visitas.

de corte recomendado pelo fabricante. Os níveis da FeNO foram significativamente maiores nas crianças com idade  $\geq 12$  anos ( $48,9 \pm 31,1$  ppb) comparados àqueles com idade  $\leq 11$  anos ( $21,7 \pm 16,1$  ppb). Entretanto, ambos valores foram classificados como intermediários nas respectivas populações. Foi observado também que a dispersão dos níveis da FeNO foi alta nas duas faixas etárias, em todas visitas. Estes resultados estão de acordo com os dados de Hervás et al (2008) que avaliaram crianças e adolescentes asmáticos (7 a 17 anos) e observaram que os níveis da FeNO variaram de 17 a 56,2 ppb.<sup>26</sup> No presente estudo foi observado também que a FeNO correlacionou-se significativamente entre as três medidas.

Vários autores têm demonstrado que os níveis da FeNO são elevados principalmente na asma atópica.<sup>22,27</sup> No presente estudo, os níveis da FeNO não diferiram entre os participantes com asma atópica e não-atópica, nos três momentos avaliados. Diferentemente, Jentzsch et al. (2006)<sup>27</sup> demonstraram que asmáticos atópicos, com asma persistente moderada e grave (6 a 17 anos) e em uso de medicação anti-inflamatória há pelo menos 1 ano, apresentam níveis mais elevados da FeNO, sugerindo a persistência da atividade inflamatória apesar do uso da medicação anti-inflamatória. À semelhança dos dados apresentados por Hervás et al. (2008)<sup>26</sup>, foi observada uma grande dispersão os níveis da FeNO em todas as visitas, independente da faixa etária avaliada. A grande dispersão dos níveis da FeNO e o pequeno número de participantes podem explicar essa diferença de resultados. Como pode ser observado na Tabela 2, o número de asmáticos com níveis baixos da FeNO aumentou de 9 para 16 pacientes, considerando a primeira e a terceira visitas e o número de asmáticos com níveis intermediários da

FeNO reduziu de 8 para 2 pacientes, considerando o mesmo período. Estes resultados sugerem que o tratamento com o corticosteroide inalatório diminuiu a inflamação das vias aéreas desta população. Por outro lado, o número de pacientes com altos níveis da FeNO se manteve constante ao longo das visitas, sugerindo uma inflamação persistente mesmo após o uso de corticoide.

Em relação aos dados da função pulmonar, foi observado que o VEF<sub>1</sub>(%) não variou significativamente entre as visitas. Diferentemente, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF(%) aumentou significativamente da consulta basal para a terceira visita, sugerindo melhora na função pulmonar. Diferente de vários autores<sup>26,28</sup> que não encontraram associação entre redução dos níveis da FeNO com melhora da função pulmonar, no presente estudo os níveis da FeNO correlacionaram-se inversamente com a relação VEF<sub>1</sub>/CVF, avaliados em condições basais bem como, na segunda e terceira visitas. Estes resultados sugerem redução da inflamação foi acompanhada da melhora da função pulmonar. Nossos resultados corroboram com os de Yao et al. (2011)<sup>29</sup> que observaram correlação entre os níveis da FeNO e CVF, VEF<sub>1</sub> e relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Os níveis do VEF<sub>1</sub>(%), da CVF, da relação VEF<sub>1</sub>/CVF(%) e do escore de TCA não diferiram entre os subgrupos atópicos e não atópicos nos 3 momentos de avaliação.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Devido ao pequeno número da amostra, os níveis da FeNO não foram avaliados em sub-grupos de acordo com o gênero. Hervás et al. (2008)<sup>26</sup> demonstraram que os níveis da FeNO no gênero masculino são mais elevados que o feminino. Outra limitação foi na seleção dos pacientes. No presente estudo não foi estabelecida a prevalência de doenças relacionadas à atopia. Os níveis da FeNO podem apresentar-se

alterados em várias condições como na rinite e eczema atópico, levando à dificuldade na interpretação dos resultados. Por fim, o ponto de corte utilizado neste estudo, para estabelecer os limites da normalidade dos níveis da FeNO, foram os recomendados pelo fabricante. Entretanto, este marcador inflamatório, além de ser modulado por diversos fatores como a idade, gênero, altura, etnia, heterogeneidade dos fenótipos da asma e doenças relacionadas à atopia, ele também é modulado por fatores ambientais (fumo, poluição ambiental, horário da medida, estação do ano).<sup>8,30</sup>

Concluindo, este estudo mostrou que o tratamento com corticosteroide inalatório melhorou a classificação do nível de controle da asma e que apesar da grande dispersão dos níveis da FeNO, ela correlacionou-se inversamente com a relação VEF<sub>1</sub>/CVF nas três avaliações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: online appendix. 2015. Disponível em: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Appendix\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix_2015_May19.pdf)
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):44-50.
- Rincon M, Irvin CG. Role of Il-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1281-90.
- Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1249-55.
- Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. A pathophysiological approach for FeNO: A biomarker for asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):609-16.
- Ricciardolo FL, Sorbello V, Bellezza Fontana R, Schiavetti I, Ciprandi G. Exhaled nitric oxide in relation to asthma control: A real-life survey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(3):197-205.
- Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K, Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. *Allergol Int*. 2016;65(3):266-71.
- Ferrante G, Malizia V, Antona R, Corsello G, Grutta S. The value of FeNO measurement in childhood asthma: uncertainties and perspectives. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):50.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
- Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy. *Allergy*. 2007;62(6):611-9.
- Halbert RJ, Tinkelman DG, Globe DR, Lin SL. Measuring asthma control is the first step to management: a literature review. *J Asthma*. 2009;46(7):659-64.
- Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):487-94.
- Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras*. 2011;10(4):275-78.
- Masse M, Granger Vallée A, Chiriac A, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet-Rouanet L, Demoly P, et al. Comparison of five techniques of skin prick tests used routinely in Europe. *Allergy*. 2011;66(11):1415-9.
- Fatfeh S, Rekkerth DJ, Hadley JA. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standards and consistency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):44.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15.
- Bjerner L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med*. 2014;108(6):830-41.
- Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to VEF1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *J Asthma*. 2011;48(9):901-6.
- 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: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66.
- Polgar C, Promadhat V. Standard values. In: *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1971. p. 87-122.
- Barnes PJ. Biochemical basis of asthma therapy. *J Biol Chem*. 2011;286(38):32899-905.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):453-9.
- Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al.; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):411-6.
- Grob NM, Dweik RA. Exhaled nitric oxide in asthma. From diagnosis, to monitoring, to screening: are we there yet? *Chest*. 2008;133(4):837-9.
- Patrick L, Demet I, Andreas J, Bruno K, Heinrich WJ, Alexander M. Comparison of treatment guidance based on bronchial responsiveness to mannitol, spirometry or exhaled nitric oxide in stable asthmatic children. *Ojped*. 2013;3(4):406-17.
- Hervás D, Milán JM, Garde J. Differences in exhaled nitric oxide in atopic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(6):331-5.
- Jentzsch NS, le Bourgeois M, Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PAM. Óxido nítrico em criança com asma persistente. *J. Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):193-6.
- Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, Cingolani A, Spagnuolo C, Rapi-no D, et al. FeNO as a Marker of Airways Inflammation: The Possible Implications in Childhood Asthma Management. *J Allergy (Cairo)*. 2010;2010. pii:691425.
- Yao TC, Ou LS, Lee WI, Yeh KW, Chen LC, Huang JL; PATCH study group. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):556-64.
- La Grutta S, Ferrante G, Malizia V, Cibella F, Viegi G. Environmental effects on fractional exhaled nitric oxide in allergic children. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:9169.