

Avaliação do controlo da asma: Utilização de diferentes métodos

Asthma control evaluation: Application of different methods

Data de receção / Received in: 29/12/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/05/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (3): 227-241

Miguel Paiva¹, Pedro Martins^{1,2}, Susana Carvalho¹, Marta Chambel¹, Anália Matos¹, Isabel Almeida¹, Ana Luísa Papoila³, Nuno Neuparth², Paula Leiria Pinto¹

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

² Departamento de Fisiopatologia / *Pathophysiology Department*, CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Universidade Nova de Lisboa

³ Departamento de Bioestatística / *Biostatistics Department*, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Universidade Nova de Lisboa, CEAL

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença respiratória crónica, cujo controlo necessita de adequada monitorização. O *Asthma Control Test* (ACT) constitui um teste validado de avaliação do controlo de asma. Várias entidades sugerem que a avaliação de sintomas deverá ser complementada por estudo funcional respiratório. **Objectivo:** Determinar factores de risco para asma não controlada e avaliar a associação entre o ACT e os resultados dos exames respiratórios (ER). **Métodos:** Durante um período de duas semanas, o ACT foi aplicado a todos os utentes do laboratório de função respiratória do Hospital de Dona Estefânia com idade superior ou igual a 12 anos (n=103). Os participantes foram submetidos a ER que incluíram pletismografia com prova de broncodilatação e medição da fracção de óxido nítrico no ar exalado (F_ENO). Asma não controlada foi definida como ACT<20. Nos ER foram definidos como critérios de alteração: razão FEV₁/VC<0,75, FEV₁<80%, RV>140%, FEF25-75%<60% em relação ao valor previsto, ΔFEV₁>12% e superior a 200ml em relação ao valor basal, F_ENO>35ppb. **Resultados:** Estudaram-se 51 homens e 52 mulheres, com uma mediana de idades de 18 anos (Q1-Q3:15-36 anos). Encontravam-se sensibilizados a aeroalergénios 80%. Não foi observada qualquer associação entre o ACT e os ER. Na análise multivariada, o sexo feminino apresentou maior risco para ACT<20 (OR:3,83; IC95%:1,36-10,80; p=0,011) e para FEF25-75%<60% (OR:3,92; IC95%:1,07-14,33; p=0,039). A idade ≥18 anos associou-se a risco de FEV₁/FVC<0.75 (OR:5,63; IC95%:1,85-17,18; p=0,002) e de FEF25-75%<60% (OR:20,40; IC95%:2,52-164,77; p=0,005). O sexo feminino e a idade ≥18 anos apresentaram menor risco de F_ENO >35ppb. **Conclusão:** O sexo feminino constituiu factor de risco para asma não controlada. Os doentes com idade ≥18 anos apresentaram risco aumen-

tado de alterações funcionais respiratórias. A ausência de associação entre o ACT e os ER poderá resultar do facto dos métodos avaliarem diferentes aspectos da asma (clínica, inflamação, função respiratória). No nosso entender, a avaliação clínica deve ser complementada por metodologias que incluam a realização de exames respiratórios.

Palavras-chave: Asma, controlo, ACT, $F_E\text{NO}$.

ABSTRACT

Background: Asthma is a chronic respiratory disease and its control should be adequately monitored. The Asthma Control Test (ACT) is a validated questionnaire for asthma control evaluation. Several guidelines suggest that clinical evaluation should be complemented by lung function studies. **Aim:** To determine risk factors for uncontrolled asthma and evaluate the association between ACT and the results of respiratory tests (RT). **Methods:** Over a period of two weeks, the ACT questionnaire was completed by all patients aged 12 years or older ($n = 103$) that went to the Lung Function Laboratory at Hospital de Dona Estefânia. They underwent RTs that included a plethysmography with bronchodilation and $F_E\text{NO}$ measurements. Uncontrolled asthma was defined as an ACT < 20. The defined criteria for RTs were: FEV_1/VC ratio < 0.75; $FEV_1 < 80\%$, $RV > 140\%$, $FEF_{25-75\%} < 60\%$ of predicted value; $\Delta FEV_1 > 12\%$ and higher than 200ml in relation to the basal value, and $F_E\text{NO} > 35\text{ppb}$. **Results:** We studied 51 males and 52 females, with a median age of 18 years (Q1-Q3: 15-36 years). Eighty per cent were sensitized to aeroallergens. There was no association between ACT and RTs. In the multivariate analysis, females had a higher risk for ACT < 20 (OR: 3.83; CI 95%: 1.36-10.80; $p = 0.011$) and a $FEF_{25-75\%} < 60\%$ (OR: 3.92, CI 95%: 1.07-14.33; $p = 0.039$). Being 18 years or older was a risk factor for $FEV_1/VC < 0.75$ (OR: 5.63; CI 95%: 1.85-17.18; $p = 0.002$) and low $FEF_{25-75\%} < 60\%$ (OR: 20.40; CI 95%: 2.52-164.77; $p = 0.005$). The female gender and age ≥ 18 years were associated with a decreased risk of $F_E\text{NO} > 35\text{ppb}$. **Conclusions:** Female gender constituted a risk factor for uncontrolled asthma. Patients aged 18 years or older had increased risk of functional respiratory changes. The discordance between ACT and RTs could result from the fact that different methods evaluate different aspects of the disease (clinical, inflammatory, respiratory function). We suggest that clinical evaluation should be complemented by lung function evaluation.

Key-words: Asthma, control, ACT, $F_E\text{NO}$.

INTRODUÇÃO

As linhas de orientação da *Global Initiative for Asthma* (GINA) definiram como o principal objectivo do tratamento da asma a obtenção e manutenção do controlo desta patologia¹. O mesmo documento sugere que a monitorização da asma deverá ser realizada com base na avaliação clínica, complementada pela análise dos parâmetros de função respiratória, em particular através duma es-

INTRODUCTION

The Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines defined the main goal of asthma treatment as achieving and maintaining control of the disease¹. The same document suggests that asthma monitoring should be based in the clinical evaluation complemented by analysis of lung function parameters, particularly through spirometry. Spirometry is an exam that

pirometria. A espirometria é um exame de monitorização das vias aéreas, reproduzível e devidamente padronizado, que avalia débitos expiratórios. Constitui o método recomendado para a avaliação/determinação da obstrução brônquica, bem como para o estudo da broncomotricidade. Algumas limitações apontadas incluem ser dependente do esforço, da adequada colaboração do doente, bem como não permitir a medição dos volumes pulmonares, que no doente asmático poderão ser importantes para o estudo da hiperinsuflação pulmonar. Por outro lado, e ainda relativamente à asma, é de salientar que o estudo da função pulmonar não traduz directamente o grau de inflamação da doença.

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, como tal, o estudo de marcadores de inflamação das vias aéreas constitui um tópico que tem suscitado discussão crescente no que se refere à sua utilização no diagnóstico e monitorização desta patologia. Um destes marcadores de inflamação, o óxido nítrico (NO), tem vindo a receber protagonismo crescente desde que Alving e colaboradores, em 1993, observaram que aquele mediador se encontrava aumentado no ar expirado de doentes com asma². O valor do $F_E\text{NO}$ correlaciona-se com outros parâmetros de avaliação brônquica, como o número de eosinófilos na expectoração induzida e a hiperreactividade brônquica^{3,4}. Estas características fazem do $F_E\text{NO}$ um parâmetro candidato para a monitorização regular da inflamação eosinofílica na asma. Apesar de não existir actualmente consenso quanto à utilização do $F_E\text{NO}$ na monitorização de corticoterapia inalada na asma⁴, Smith e colaboradores⁵ observaram que em doentes asmáticos monitorizados através de parâmetros clínicos e espirométricos complementados pela medição do $F_E\text{NO}$, se obteve o controlo da doença com doses inferiores de corticóide inalado. O aparecimento recente de dispositivos portáteis para determinação do $F_E\text{NO}$ constitui um estímulo acrescido para a sua utilização cada vez mais regular na prática clínica⁶.

Os testes de autoavaliação da asma constituem ferramentas clínicas de aplicação fácil e rápida, criadas com o propósito de permitirem uma monitorização regular do controlo da asma. O *Asthma Control Test* (ACT) é um ques-

monitors the airways, is reproducible and standardised and evaluates expiratory flows. It is the recommended method for evaluation/determination of bronchial obstruction, as well as for studying bronchomotor tone. Some of its limitations include its dependence on effort and patient compliance and that it does not allow measurement of lung volumes, which, in the asthmatic patient, could be important for studying lung hyperinflation. On the other hand, and still on the subject of asthma, it should be stressed that lung function study does not directly show the degree of inflammation of the disease.

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways and, as such, the study of markers of airway inflammation is increasingly discussed in terms of its use in diagnosis and monitoring. One marker of inflammation, nitric oxide (NO), has been at the forefront since, in 1993, Alving *et al.* observed increased NO in the exhaled air of asthmatics². The $F_E\text{NO}$ value correlates with other bronchial evaluation parameters, such as the amount of eosinophils in induced sputum and bronchial hyperresponsiveness^{3,4}. These characteristics make $F_E\text{NO}$ a good parameter for regular monitoring of eosinophilic inflammation in asthma. Although there is as yet no consensus on using $F_E\text{NO}$ in monitoring inhaled corticotherapy in asthma⁴, Smith *et al.*⁵ reported that in asthmatic patients monitored clinically and with spirometry parameters complemented by measurement of $F_E\text{NO}$, the disease control was achieved with lower doses of inhaled corticosteroids. The recent availability of handheld $F_E\text{NO}$ measuring devices is a further boost in the use of this parameter on a more regular basis in the clinical practice⁶.

Self-evaluation asthma tests are quick, user-friendly clinical tools, designed for regular monitoring of asthma control. The Asthma Control Test (ACT) is a reliable and duly validated self-evaluation questionnaire^{7,8} composed of five questions dealing with day and nighttime symptoms, recourse to rescue medication, the impact of asthma on

tionário de autoavaliação fiável e devidamente validado^{7,8}. O ACT é constituído por cinco questões que abordam sintomatologia (diurna e nocturna), recurso a medicação de alívio, interferência da asma nas actividades diárias e avaliação global do controlo da doença pelo doente durante as últimas 4 semanas. Uma classificação no ACT igual ou inferior a 19 é sugestiva de asma não controlada⁷. Num estudo recente, efectuado em asmáticos de cinco países da União Europeia, verificou-se que 50% dos doentes apresentavam asma não controlada de acordo com a avaliação baseada na pontuação obtida no ACT⁹. De momento existem poucos estudos que tenham analisado a relação entre o ACT e os diferentes parâmetros de avaliação da asma: clínicos, funcionais e inflamatórios. Os resultados obtidos não têm sido concordantes, mas é unânime o reconhecimento de que cada parâmetro avalia apenas uma parte de um todo que é a asma, e que a sua utilização combinada e complementar pode permitir uma avaliação mais completa da doença.

OBJECTIVOS

Foi nosso objectivo avaliar a associação entre a pontuação obtida no ACT, parâmetros de função respiratória e medição do $F_E\text{NO}$. Pretendeu-se, também, determinar factores de risco para asma não controlada pelo ACT.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante um período de duas semanas consecutivas do mês de Outubro de 2007 foi aplicado o ACT a todos os utentes do Laboratório de Função Respiratória do Hospital de Dona Estefânia com idade superior ou igual a 12 anos e diagnóstico de asma realizado por Imunoalergologista. Este questionário é apresentado na Figura 1. O preenchimento do ACT foi complementado por questões sobre hábitos tabágicos activos e ingestão de alimentos potencialmente modificadores da medição do $F_E\text{NO}$ nas 4 horas prévias ao exame.

routine activities and overall evaluation of patient's asthma control over the past four weeks. An ACT score of or below 19 suggests uncontrolled asthma⁷. A recent study in asthmatic patients in five European Union countries found that 50% of patients had uncontrolled asthma as measured by their ACT score⁹. There are only a few studies that have analysed the association between the ACT and the different asthma assessment parameters: clinical, lung function and inflammation. While discrepant results have been found, there has been a unanimous recognition that each parameter evaluates only a part of the asthma panorama and the combined, complementary use of different parameters allows for a more complete evaluation of the disease.

AIMS

We aimed to evaluate the association between the ACT score, lung function parameters and $F_E\text{NO}$ measurement. We also sought to determine the risk factors for uncontrolled asthma defined by the ACT.

MATERIAL AND METHODS

During a consecutive two-week period in October 2007 the ACT questionnaire (Figure 1) was filled in by all patients that went to the Lung Function Laboratory at Hospital de Dona Estefânia, aged twelve or over and diagnosed with asthma by an immunoallergologist. The ACT was complemented by questions on current smoking habits and any ingestion of foodstuffs capable of modifying $F_E\text{NO}$ in the four hours prior to the exam. Confirmation of clinical diagnosis of asthma and evaluation of atopy was made through consultation of patients' case files. Atopy was defined as the presence of one or more sensitisations to common aeroallergens by skin prick tests. Patients with acute respiratory disease in the

1. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo é que a asma o/a impediu de fazer as suas tarefas habituais no trabalho, na escola/universidade ou em casa?				
1. Sempre	2. A maior parte do tempo	3. Algum tempo	4. Pouco tempo	5. Nunca
2. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes teve falta de ar?				
1. Mais de uma vez por dia	2. Uma vez por dia	3. 3 a 6 vezes por semana	4. Uma ou duas vezes por semana	5. Nunca
3. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes os sintomas da asma (pieira, tosse, falta de ar, aperto ou dor no peito) o/a fizeram acordar de noite ou mais cedo do que é costume de manhã?				
1. 4 ou mais noites por semana	2. 2 a 3 noites por semana	3. Uma vez por semana	4. Uma ou duas vezes	5. Nunca
4. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes usou os seus medicamentos para alívio rápido, em inalador ou nebulizador, como por exemplo, salbutamol?				
1. 3 ou mais vezes por dia	2. 1 ou 2 vezes por dia	3. 2 ou 3 vezes por semana	4. Uma vez por semana ou menos	5. Nunca
5. Como avaliaria o seu controlo da asma nas últimas 4 semanas?				
1. Não controlada	2. Mal controlada	3. Mais ou menos controlada	4. Bem controlada	5. Completamente controlada

Figura 1. Questionário ACT

<i>1. In the past 4 weeks, how much of the time did your asthma keep you from getting as much done at work, school or at home?</i>				
1. All of the time	2. Most of the time	3. Some of the time	4. A little of the time	5. None of the time
<i>2. During the past 4 weeks, how often have you had shortness of breath?</i>				
1. More than once a day	2. Once a day	3. 3 to 6 times a week	4. Once or twice a week	5. Not at all
<i>3. During the past 4 weeks, how often did your asthma symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, chest tightness or pain) wake you up at night or earlier than usual in the morning?</i>				
1. 4 or more nights a week	2. 2 or 3 nights a week	3. Once a week	4. Once or twice	5. Not at all
<i>4. During the past 4 weeks, how often have you used your rescue inhaler or nebulizer medication (such as albuterol)?</i>				
1. 3 or more times per day	2. 1 or 2 times per day	3. 2 or 3 times per week	4. Once a week or less	5. Not at all
<i>5. How would you rate your asthma control during the past 4 weeks?</i>				
1. Not controlled at all	2. Poorly controlled	3. Somewhat controlled	4. Well controlled	5. Completely controlled

Figure 1. ACT questionnaire

A confirmação do diagnóstico clínico de asma e a avaliação de existência de atopia foram efectuados através da consulta do processo clínico da especialidade de Imunoalergologia. Atopia foi definida como existência de uma ou mais sensibilizações a aeroalergénios comuns nos testes cutâneos por picada. Foram excluídos os doentes com doença respiratória aguda nos últimos 15 dias. Os doentes foram submetidos a pletismografia corporal (Master Screen®, Jaeger, Würzburg, Alemanha) com prova de broncodilatação (400µg salbutamol), seguindo as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*¹⁰. A medição do F_ENO foi realizada através de um analisador portátil Niox® Mino (Aerocrine, Solna, Suécia), a um débito expiratório de 50 ml/s, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*¹¹. Definiu-se como critério para asma não controlada uma pontuação no ACT <20. Como critérios de alteração dos parâmetros de função respiratória foram definidos os seguintes valores: volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁) <80% em relação ao valor previsto¹², relação FEV₁/capacidade vital (FEV₁/VC) <0,75¹³, débito expiratório médio entre 25-75% da capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}) <60% em relação ao valor previsto (associado a concavidade da porção expiratória da curva débito-volume), volume residual (RV) >140% em relação ao valor previsto¹², e como critério de positividade na prova de broncodilatação um aumento do FEV₁ (ΔFEV₁) >12%, associado a um aumento de volume superior a 200ml, comparativamente à avaliação inicial¹⁰. Na medição do F_ENO foram considerados aumentados valores superiores a 35ppb¹⁴. Foi efectuada uma análise exploratória das diferentes variáveis: idade, sexo, tabagismo activo, parâmetros funcionais respiratórios, valores obtidos na medição do F_ENO e valores ACT. Os valores foram reportados com as medianas e respectivos 1.º e 3.º quartis.

Foi efectuada uma análise exploratória a todas as variáveis de interesse. Para a comparação de grupos (ACT <20 versus ACT > 20), utilizou-se o teste de Mann-Whitney ou o teste *t* de Student, conforme a distribuição dos dados. Recorreu-se à correlação de Spearman para avaliar a associação entre os resultados do ACT e os parâmetros funcio-

last fifteen days before evaluation were excluded. Patients underwent full-body plethysmography (Master Screen®, Jaeger, Würzburg, Germany) with bronchodilation test (400µg salbutamol), according to the recommendations of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society¹⁰. F_ENO was measured using a hand-held Niox® Mino analyser (Aerocrine, Solna, Sweden), at an expiratory flow rate of 50 mL/s, according to the American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations¹¹. An ACT score <20 was set as a criterion for uncontrolled asthma. The following were set as criteria for abnormal lung function: forced expiratory volume at first second (FEV₁) <80% of predicted¹²; FEV₁/VC (vital capacity) ratio <0.75¹³; mean expiratory flow between 25-75% of forced vital capacity (FEF_{25-75%}) <60% of predicted (associated to the concavity of the expiratory portion of the flow volume curve) and residual volume (RV) >140% of predicted¹². An increase in FEV₁ (ΔFEV₁) >12% associated to an increase in volume over 200mL, compared to the initial evaluation¹⁰, was set as a positive criterion for the bronchodilation challenge test. Values over 35 ppb¹⁴ were considered increased in measuring F_ENO. We performed an exploratory analysis of the different variables: age, sex, current smoking habits, lung function parameters (volumes and flows), F_ENO levels and ACT scores. The measurements are given with the medians and their respective 1st and 3rd quartiles.

We undertook an exploratory analysis of the variables of interest. We used the Mann-Whitney or the student *t* test, depending on data distribution, for comparison of groups (ACT < 20 versus ACT > 20). We used the Spearman correlation to evaluate the association between ACT results and lung function parameters and F_ENO. We further performed a multivariate analysis (multiple logistical regression model), considering as independent variables age, sex, atopy and smoking habits. The level of significance set was $\alpha = 0.05$, although *p* values over 0.05 and below 0.1 were also reported as indicative of a trend^{15,16}.

nais respiratórios e $F_{E}NO$. Procedeu-se, ainda, a uma análise multivariada (modelo de regressão logística múltipla), tendo sido consideradas como variáveis independentes, idade, sexo, atopia e a existência de hábitos tabágicos. O nível de significância considerado foi de $\alpha = 0,05$, embora valores de p superiores a 0,05 e inferiores a 0,1 tenham sido também reportados como indicando uma tendência^{15,16}.

A análise de dados foi efectuada através do software SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois, EUA).

RESULTADOS

Foram estudados 103 doentes, dos quais 52 eram mulheres, sendo a mediana de idades de 18 anos. A sensibilização a aeroalergénios comuns observou-se em 80% dos doentes. Dos cerca de 10% de fumadores, a maioria pertencia ao sexo feminino (Quadro 1).

Da análise dos valores obtidos para os diferentes parâmetros avaliados (Quadro 2) verifica-se que apenas o $F_{E}NO$ apresentou valores tendencialmente elevados, de acordo com os *cut-off* definidos.

Data analysis was performed using SPSS 15.0 software (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

We studied 103 patients, 52 of whom were female, median age 18 years old. Sensitisation to common aeroallergens was seen in 80% of patients. Around 10% were smokers, the majority of whom were female (Table 1).

Analysis of the median values gleaned for the different parameters evaluated (Table 2) showed that only $F_{E}NO$ values tended to be high, in line with the predefined cut-off points.

Uncontrolled asthma, as defined by ACT, was seen in 28% of patients. Around 19% had a decreased FEV_1/VC ratio; 7.7% had FEV_1 below 80% of the predicted level and 24% a decreased FEF25-75%. Almost 20% of patients had an increase in RV and 38% had increased $F_{E}NO$ (Table 3).

The comparative analysis of lung function parameters and $F_{E}NO$, in patients with controlled and uncontrolled

Quadro 1. Características demográficas da população estudada (n=103)

Table 1. Demographic characteristics of the study population (n = 103)

Sexo / Sex	Número / Number (%)
Masculino / Male	51 (49.5%)
Feminino / Female	52 (50.5%)
Idade / Age	
Mediana / Median (Q1-Q3)	18 (12-36) anos / years
12-17 anos / years	46
≥ 18 anos / years	57
Testes cutâneos / Skin tests	
Positivos / Positive	82 (79.6%)
Hábitos tabágicos / Smoking habits	
Fuma actualmente / Current smoker	10 (9.7%)

Asma não controlada, conforme definida pelo ACT, foi observada em 28% dos inquiridos. Cerca de 19% apresentavam uma relação FEV₁/VC diminuída, 7,7% um FEV₁ inferior a 80% do valor previsto e 24% uma diminuição do FEF25-75%. A percentagem de doentes com um aumento do RV foi de quase 20%. O F_ENO encontrava-se aumentado em 38% dos doentes (Quadro 3).

Na análise comparativa dos parâmetros funcionais respiratórios e F_ENO, entre asmáticos controlados e não controlados, não se encontraram diferenças com significado estatístico. No entanto, no que diz respeito aos volumes pulmonares, os resultados obtidos (p=0,054 para RV e p=0,056 para ITGV) permitem-nos concluir que, embora fraca, existe já alguma evidência de diferença (Quadro 4).

Quadro 2. Mediana, 1.º e 3.º quartis dos parâmetros estudados
Table 2. Median, 1st and 3rd quartiles of the parameters studied

ACT	
Score	22 [18.75-24]
Pletismografia / Plethysmography	
FEV ₁ %	102.8 [89.5-114.6]
FEV ₁ /VC	0.83 [0.77-0.87]
FEF25-75%	86.7 [62.3-109.8]
ITGV%	107.7 [97.5-119.2]
TLC%	107.7 [99.5-119.5]
RV%	113.5 [98.4-137.7]
ΔFEV ₁ %	4.6 [1.6-8.2]
F _E NO	
Valor / Value (ppb)	38.5 [22.0-84.5]

ACT – Asthma control test; FEV₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEV₁/VC – relação entre FEV₁ e capacidade vital; FEF25-75% – débito expiratório médio entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; ITGV – volume de gás intratorácico; TLC – capacidade pulmonar total; RV – volume residual; ΔFEV₁ – variação de FEV₁ após prova de broncodilatação; F_ENO – fracção de óxido nítrico no ar exalado

ACT – Asthma Control Test; FEV₁ – forced expiratory volume at first second; FEV₁/VC – FEV₁ and vital capacity ratio; FEF 25-75% – mean forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity; ITGV – intrathoracic gas volume; TLC – total lung capacity; RV – residual volume; ΔFEV₁ – variation of FEV₁ after bronchodilation challenge; F_ENO – fraction of exhaled nitric oxide

asthma, revealed no statistically significant differences. Lung volume results, however, [p = 0.054 for RV and p = 0.056 for intrathoracic gas volume (ITGV)] allowed us to conclude there was evidence of some difference, however weak (Table 4).

Equally, we found no significant correlation between ACT score, lung function parameters and F_ENO results (rho measurements varied from -0.096 to 0.111).

Multivariate analysis showed that the female sex was associated with an increased risk of uncontrolled asthma (ACT < 20): OR 3.83; CI 95%:1.36-10.80; p = 0.011. The female sex also presented a greater risk for FEF 25-75% < 60% (OR 3.92; CI 95%:1.07-14.33; p = 0.039). Age equal or over 18 years old was associated to a higher risk of

Quadro 3. Frequência de doentes com parâmetros alterados
Table 3. Rate of patients with abnormal parameters

ACT	
<20	29 (28%)
Pletismografia / Plethysmography	
FEV ₁ <80%	8 (7.7%)
ΔFEV ₁ >12%	13 (12.6%)
FEV ₁ /VC<0.75	20 (19.2%)
FEF25-75<60%	25 (24.2%)
RV>140%	20 (19.4%)
F _E NO	
> 35 ppb	39 (37.8%)

ACT – Asthma control test; FEV₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo; ΔFEV₁ – variação de FEV₁ após prova de broncodilatação; FEV₁/VC – relação entre FEV₁ e capacidade vital; FEF25-75% – débito expiratório médio entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; RV – volume residual; F_ENO – fracção de óxido nítrico no ar exalado

ACT – Asthma Control Test; FEV₁ – forced expiratory volume at first second; ΔFEV₁ – variation of FEV₁ after bronchodilation challenge; FEV₁/VC – FEV₁ and vital capacity ratio; FEF 25-75% – mean forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity; RV – residual volume; F_ENO - fraction of exhaled nitric oxide

De igual forma, não foi observada qualquer correlação significativa entre o score no ACT, os parâmetros de função respiratória e os resultados do $F_{E}NO$ (os valores de ρ variaram entre -0,096 e 0,111).

Na análise multivariada constatou-se que o sexo feminino se associava a um risco aumentado de asma não controlada (ACT<20): OR:3,83, IC95%:1,36-10,80; $p=0,011$. O sexo feminino também apresentou maior risco para FEF25-75% <60% (OR:3,92, IC95%:1,07-14,33, $p=0,039$). Por sua vez, ter idade maior ou igual a 18 anos associou-se a maior risco de obstrução brônquica reflectida por valores significativamente inferiores da relação $FEV_1/VC < 0,75$ (OR:5,63; IC95%:1,85-17,18; $p=0,002$) e de FEF25-75% <60% (OR:20,40; IC95%:2,52-164,77; $p=0,005$). Os doentes com idade maior ou igual a 18 anos não apresentaram risco acrescido para ACT <20 (Quadro 5).

bronchial obstruction, reflected in significantly lower FEV_1/VC ratio < 0.75 (OR 5.63; CI 95%;1.85-17.18; $p = 0.002$) and FEF 25-75% < 60% (OR 20.40; CI 95%; 2.52-164.77; $p = 0.005$). Patients aged equal or over 18 years old did not present a higher risk of ACT < 20 (Table 5).

DISCUSSION

Defining a strategy for asthma monitoring which allows for a quick, reliable and overall evaluation of the disease is a road still being travelled. The GINA guidelines recognise that evaluating control of asthma should be based on clinical and spirometric parameters, not including the study of bronchial inflammation¹.

Quadro 4. Comparação dos parâmetros de função respiratória e $F_{E}NO$ de acordo com o ACT (controlado versus não controlado)
Table 4. Comparison of the lung function parameters and $F_{E}NO$ in line with ACT score (controlled versus uncontrolled)

	ACT<20	ACT≥20	Valor p / p value
$\Delta FEV_1\%$	6.4 [1.2-11.6]	4.4 [2.1-6.7]	0.322
RV%	112.7 [100.9-150.5]	110.2 [97.4-134.8]	0.054
FEF25-75%	88.3 [48.8-111.8]	85.2 [63.9-109.2]	0.088
FEV1%	102.3 [88.8-116.9]	103.8 [89.3-114.5]	0.733
FEV1/VC	0.85 [0.77-0.90]	0.83 [0.78-0.87]	0.111
ITGV%	110.4 [94.0-120.8]	107.7 [98.7-118.5]	0.056
TLC%	113.5 [98.4-124.5]	106.4 [98.8-118.9]	0.102
$F_{E}NO$ ppb	24 [10-48]	27 [16-64]	0.734

Apresentadas as medianas e, entre parêntesis, os valores dos 1.º e 3.ºs quartis

ΔFEV_1 – variação de FEV_1 após prova de broncodilatação; RV – volume residual; FEF25-75% – débito expiratório médio entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; FEV1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEV1/VC – relação entre FEV1 e capacidade vital; ITGV – volume de gás intratorácico; TLC – capacidade pulmonar total; $F_{E}NO$ – fracção de óxido nítrico no ar exalado

Medians are presented with values of 1st and 3rd percentiles given in brackets

ΔFEV_1 – variation of FEV_1 after bronchodilation challenge; RV – residual volume; FEF25-75% – mean forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity; FEV1 – forced expiratory volume at first second; FEV1/VC – FEV1 and vital capacity ratio; ITGV – intrathoracic gas volume; TLC – total lung capacity; $F_{E}NO$ – fraction of exhaled nitric oxide

Quadro 5. Associações entre resultado do ACT, F_ENO e parâmetros espirométricos, ajustados para a idade, sexo, atopia e hábitos tabágicos (análise multivariada)

Table V. Associations between ACT score, F_ENO and spirometry parameters, adjusted for age, sex, atopy and smoking habits (multivariate analysis)

	ACT<20	F _E NO > 35ppb	FEV ₁ /VC<0.75	FEV1<80%	FEF25-75% <60%	ΔFEV ₁ > 12%	RV>140%
Idade / Age							
12-17 anos / yrs							
≥ 18 anos / yrs	0.86 (0.32-2.33; p=0.765)	0.25(0.10- -0.63; p=0.003)	5.63(1.85- -17.18; p=0.002)	4.46 (0.48- -41.41; p=0.189)	20.40 (2.52- -164.77; p=0.005)	2.80 (0.68- -11.55; p=0.155)	1.36 (0.50-3.74; p=0.550)
Sexo / Sex							
Homem / Male							
Mulher / Female	3.83 (1.36- -10.80 ;p=0.011)	0.41 (0.16-1.02; p=0.055)	0.90 (0.33-2.47; p=0.833)	1.49 (0.24-9.36; p=0.670)	3.92 (1.07- -14.33; p=0.039)	1.18 (0.32-4.37; p=0.810)	0.47 (0.17-1.31; p=0.147)
Atopia / Atopy							
Não / No							
Sim / Yes	0.70 (0.24-2.07; p=0.522)	1.22 (0.38-3.95; p=0.734)	0.65 (0.21-1.99; p=0.449)	0.33 (0.07-1.63; p=0.174)	0.62 (0.18- -2.12; p=0.445)	0.57 (0.15-2.11; p=0.397)	0.45 (0.11-1.79; p=0.259)
Fumador / Smoker							
Não / No							
Sim / Yes	1.87 (0.45-7.89; p=0.392)	0.79 (0.13-4.68; p=0.796)	2.55 (0.60- -10.78; p=0.204)	1.73 (0.26- -11.62; p=0.575)	0.91 (0.20- -4.19; p=0.903)	1.94 (0.39-9.56; p=0.415)	2.55(0.29- -22.71; p=0.401)

Apresentado o valor do odds ratio e, entre parêntesis, os valores do intervalo de confiança a 95% e respectivo valor p
ACT – Asthma control test; FEV1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEV1/VC – relação entre FEV1 e capacidade vital; FEF25-75% – débito expiratório médio entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; RV – volume residual; ΔFEV₁ – variação de FEV₁ após prova de broncodilatação; F_ENO – fracção de óxido nítrico no ar exalado

Odds ratio value presented with 95% confidence interval values and their respective p value given in brackets
ACT – Asthma control test; FEV1 – forced expiratory volume at first second; FEV1/VC – FEV1 and vital capacity ratio; FEF25-75% – mean forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity; RV – residual volume; ΔFEV₁ – variation of FEV1 after bronchodilation challenge; F_ENO – fraction of exhaled nitric oxide

DISCUSSÃO

A definição de uma estratégia de monitorização da asma que permita uma avaliação rápida, fiável e global da doença, constitui um objectivo por concretizar. As linhas de orientação do GINA preconizam que a avaliação do controlo da asma se deve basear em parâmetros clínicos e espirométricos, não incluindo o estudo da inflamação brônquica¹.

The lack of correlation between clinical data and spirometry, in particular with FEV₁, has been consistently described by other authors^{7,8,17}. We also found a lack of correlation between ACT results and lung function parameters. This could be explained by the young age of the population under study, which is associated to a higher degree of physical activity and a consequent greater propensity to develop respiratory symptoms.

A ausência de correlação entre os dados clínicos e a espirometria, em particular com o FEV_1 , tem sido descrita de forma consistente por outros autores^{7,8,17}. Também no presente estudo se observou a ausência de correlação entre os resultados do ACT e os parâmetros de função respiratória. Este facto pode encontrar explicação na juventude da população estudada que, por um lado, se associa a um maior grau de actividade física e, consequentemente, a maior propensão ao desenvolvimento de sintomatologia respiratória e, por outro lado, pela menor duração da patologia, justificará a baixa frequência de doentes com alterações nos parâmetros de função respiratória. De facto, a duração da asma é um dos aspectos desta doença com influência na existência de alterações da função respiratória. Neste particular, destaca-se um estudo espanhol de 2007 que encontrou uma correlação inversa entre a duração de asma e os parâmetros FEV_1/VC e ΔFEV_1 após broncodilatação¹⁸.

Nos estudos que compararam os resultados do $F_E NO$ com parâmetros clínicos de monitorização da asma, como o ACT, os resultados obtidos têm divergido. Em 2007, Senna e colaboradores, num estudo efectuado em 27 doentes diagnosticados com asma pela primeira vez, reportaram uma excelente correlação entre aqueles dois parâmetros, enquanto, mais uma vez, se verificou uma baixa correlação entre $F_E NO$ e FEV_1 ¹⁹. Entretanto, em dois estudos mais recentes, observou-se uma baixa correlação entre $F_E NO$ e ACT^{20,21}. Esta discrepância de resultados poderá estar relacionada com diferenças na utilização de corticoterapia inalada, com influência no controlo da inflamação brônquica e, consequentemente, do $F_E NO$ ²¹. Por outro lado, o efeito dos corticóides inalados na inflamação brônquica pode ser mais tardio em relação ao seu efeito inibidor da síntese do óxido nítrico^{22,23}. Dessa forma, a redução do $F_E NO$ poderá preceder o controlo da actividade inflamatória brônquica e, consequentemente, o controlo clínico.

Salienta-se que nos doentes não controlados (ACT < 20) observou-se alguma evidência de volumes pulmonares mais

This young age is also associated to a shorter duration of the disease, which may explain the low rate of patients with abnormalities of lung function parameters. In fact, the duration of disease is one of the features that impacts on the presence of lung function changes. Here, we draw attention to a Spanish study from 2007, which found an inverse correlation between asthma duration and FEV_1/VC ratio and ΔFEV_1 after bronchodilation¹⁸.

Studies comparing $F_E NO$ results with clinical parameters in monitoring asthma, such as ACT, have had divergent results. In 2007, the Senna *et al.* study into 27 patients diagnosed with asthma for the first time, reported an excellent correlation between those two parameters, while a low correlation between $F_E NO$ and FEV_1 ¹⁹ was once again seen. Two more recent studies, however, found a weak correlation between $F_E NO$ and ACT^{20,21}. This discrepancy in results could be connected to differences in the use of inhaled corticosteroids with impact on control of bronchial inflammation and, thus, $F_E NO$ ²¹. On the other hand, inhaled corticosteroids could have a later effect on bronchial inflammation than their inhibitor effect on nitric oxide synthase^{22,23}. In this way, the reduction in $F_E NO$ could precede the control of bronchial inflammatory activity and, thus, clinical control.

We underline that we observed some evidence of higher lung volumes in patients with uncontrolled asthma (ACT < 20) than in patients with controlled asthma, suggesting a tendency towards hyperinflation.

Of the patients studied, 28% had uncontrolled asthma as measured by their ACT score. This level comes close to that seen in a study performed at Hospital de Santa Maria (23.3%)²⁴ and corresponds to around a half of the frequency seen in a recent study into 2337 asthma patients⁹. The differences in the frequency of uncontrolled asthma seen in these studies could be partly explained by the methodology used in patient selection. While patients in our study and that of Branco Ferreira *et al.*²⁴ were followed-up as immunoallergy outpatients, those in

elevados, comparativamente aos doentes controlados, sugerindo tendência para hiperinsuflação.

Dos doentes estudados, 28% tinham asma não controlada de acordo com a pontuação obtida no ACT. Este valor encontra-se próximo do referido num estudo realizado no Hospital de Santa Maria (23,3%)²⁴ e corresponde a cerca de metade da frequência obtida num estudo recente envolvendo 2337 doentes asmáticos⁹. As diferenças observadas entre estudos na frequência de asma não controlada podem ser explicadas, em parte, pela metodologia utilizada na selecção dos doentes. De facto, enquanto no presente estudo e no estudo de Branco Ferreira e colaboradores²⁴ os doentes observados eram seguidos numa consulta de Imunoalergologia, no trabalho publicado por Demoly e colaboradores⁹ os doentes foram seleccionados através de um questionário de saúde realizado através da Internet (*European National Health and Wellness Survey*).

No presente trabalho, o sexo feminino constituiu factor de risco para asma não controlada e para FEF25-75% < 60%. De salientar, no entanto, que o sexo feminino foi factor protector para F_ENO aumentado. A diferença entre géneros na percepção da sintomatologia de asma e no comportamento em relação à doença constitui um tema já abordado e discutido por outros autores. Está descrito um maior recurso aos serviços de urgência por asma em doentes do sexo feminino^{25,26}, que também está associado a um maior número de internamentos hospitalares²⁶, maior uso de corticóides inalados e orais^{25,27}, bem como tendência a reportar menor controlo da doença e inferior qualidade de vida^{27,28}. Estes factos levariam a supor uma maior gravidade da sua asma, no entanto, no estudo de Singh e colaboradores²⁵ verificou-se que o sexo masculino apresentava episódios agudos de maior gravidade, objectivada por valores de *peak flow* e de saturação de oxigénio mais baixos. A mesma discrepância entre géneros em relação ao recurso a serviços de urgência foi observada em outros estudos^{26,29}. Várias hipóteses têm sido avançadas para explicar estas diferenças: maior percepção da sintomatologia de asma por parte das mulheres, quando com-

the study published by Demoly *et al.*⁹ were selected via an internet health questionnaire (*European National Health and Wellness Survey*).

In our study, the female sex was a risk factor for uncontrolled asthma and for FEF25-75% < 60%. However, female sex was also a protective factor for increased F_ENO. The gender difference in the perception of asthma symptoms and behaviour in relation to the disease is an issue that has been approached and discussed by other authors and a greater recourse to ER services for asthma in female patients has been reported^{25,26}. This was also associated to a higher number of hospital admissions²⁶, a greater use of inhaled and oral corticosteroids^{25,27}, and a tendency to report a lesser control and lower quality of life^{27,28}. These facts give rise to the idea of a higher severity of asthma in female, yet the Singh *et al.*²⁵ study found that the male sex presented more severe acute episodes, as seen objectively in lower peak flow and oxygen saturation levels. The same discrepancy between genders in relation to recourse to ER services was seen in other studies^{26,29}. A raft of suggestions has been put forward to explain these differences: a greater perception of asthma symptoms by women than men with the same degree of bronchospasm²⁷; differences between genders in disease-related behaviour; different attitudes of healthcare professionals to the disease when facing men or women, with a tendency to value more the complaints made by women²⁹. These factors could contribute to the greater number of women admitted to hospital with asthma²⁹, something we see also in adults in Portugal³⁰.

In seeking the reasons for this gender discrepancy, Weiner *et al.* suggested that the difference in perception of dyspnea between men and women could stem from differences in the effort generated by the inspiratory muscles, which translates clinically in the female sex to a lower threshold for dyspnea, when there is heightened bronchial resistance, as is seen in asthma. In this study, some women underwent resistance training of the in-

paradas com homens com um mesmo grau de broncospasma²⁷; diferenças entre géneros no comportamento em relação à doença; diferente atitude dos profissionais de saúde em relação à doença condicionada pelo género do doente, com tendência a uma maior valorização das queixas do sexo feminino²⁹. Estes factores poderão contribuir para o maior número de mulheres hospitalizadas por asma²⁹, facto que também se verifica de forma notória no nosso país, quando considerada a idade adulta³⁰. Procurando perceber as razões para estas discrepâncias entre género, Weiner e colaboradores sugeriram que a diferença na percepção da dispneia entre homens e mulheres possa resultar de diferenças na força gerada pelos músculos inspiratórios, que se traduz clinicamente, no sexo feminino, por um menor limiar para dispneia quando em presença de uma resistência brônquica aumentada, como acontece na asma. Nesse estudo, algumas mulheres realizaram treino de condicionamento dos músculos inspiratórios durante 20 semanas, alcançando níveis de pressão inspiratória máxima gerada e limiares de percepção de dispneia idênticos aos do sexo masculino³¹.

A idade não constituiu factor de risco para asma não controlada, apesar de se ter associado a valores de FEV₁/VC <0,75 e de FEF_{25-75%} <60%. Este facto pode sugerir uma inadequada percepção dos sintomas nos doentes com idade maior ou igual a 18 anos, estudados neste trabalho. Por outro lado, o facto dos doentes mais velhos terem valores inferiores de F_ENO poderá indicar menor grau de inflamação eosinofílica brônquica e, neste caso, as diferenças espirométricas representariam alterações crónicas relacionadas com um curso mais prolongado da asma. Apesar da utilidade do F_ENO na decisão de aumentar ou diminuir a dose de corticóides inalados não se encontrar ainda clarificada^{4,5}, uma análise Cochrane sugere poder tratar-se numa medição mais vantajosa no adulto do que na criança³², quando comparada com outras metodologias de avaliação (sintomatologia, exames funcionais respiratórios). Por este motivo, parece-nos que a sua medição possa ser vantajosa na orientação da estratégia clínica, em situações em que

spiratory muscles over 20 weeks, reaching maximum generated levels of inspiratory pressure and thresholds of perception of dyspnoea identical to those of the male sex³¹.

In our study, age was not a risk factor for uncontrolled asthma, despite being associated with FEV₁/VC < 0.75 and FEF 25-75% < 60%. This could suggest inadequate perception of symptoms in the subjects of this study aged ≥ 18 years old. On the other hand, older patients having lower F_ENO levels could indicate a lesser degree of bronchial eosinophilic inflammation and, in this case, the differences in spirometry would represent chronic abnormalities related with a longer course of asthma. Although F_ENO usefulness in deciding to increase or decrease the inhaled corticosteroid dose is still unclear^{4,5}, a Cochrane analysis suggests it could be a more useful measurement in adults than in children³², when compared with other assessment methodologies (symptoms, lung function tests). Thus, we feel that measuring F_ENO could be advantageous in guiding clinical strategy in situations in which there is a discrepancy between symptoms and lung function parameters, particularly in adults.

CONCLUSION

The female sex constituted a risk factor for uncontrolled asthma as measured by ACT score. While age was not a risk factor for decreased ACT, age equal or over 18 years old was associated with abnormal lung function parameters. Lack of association between ACT and lung function tests could arise from different methods evaluating different aspects of asthma not directly related (clinical, inflammation, lung function). We feel that as part of a medical specialised appointment, clinical assessment should be complemented by a lung function evaluation. Evaluating inflammation through F_ENO could be equally useful in certain patients, but not in all, given that at this moment there is no evidence as to the true

ocorram dissociações entre sintomas/parâmetros funcionais respiratórios, nomeadamente em adultos.

CONCLUSÃO

O sexo feminino constituiu factor de risco para asma não controlada pelo ACT. Apesar de a idade não constituir factor de risco para ACT diminuído, a idade maior ou igual a 18 anos associou-se a alterações funcionais respiratórias. A ausência de associação entre o ACT e os ER poderá resultar do facto dos diferentes métodos avaliarem diferentes aspectos da asma não directamente relacionados (clínica, inflamação, função respiratória). No nosso entender, no âmbito duma consulta de especialidade, a avaliação clínica deve ser complementada por uma avaliação funcional respiratória. Relativamente à avaliação da inflamação através do $F_{E}NO$, esta poderá ser igualmente útil em determinados doentes, colocando-se no entanto alguma reserva quanto à sua generalização, dado que, de momento ainda não existe evidência sobre o real benefício do $F_{E}NO$ no seguimento rotineiro de todos os doentes asmáticos. É de salientar que a baixa casuística representa uma limitação do estudo, que conduziu a problemas de sobreajustamento, como se pode observar pela grande amplitude dos intervalos de confiança dos *odds ratio*.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

benefit of $F_{E}NO$ in the routine follow-up of all asthma patients. We highlight that the small patient numbers represents a limitation of our study that led to problems of overadjustment, as can be seen by the wide confidence intervals in the odds ratio.

Conflict of interest disclosure: None

Funding: None

Contacto / Contact:

Miguel Paiva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa

E-mail: mpaiva16@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). (Updated December 2009; cited March 2010). Available from: <http://www.ginasthma.org>.
2. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Resp J* 1993; 6: 1368-70.
3. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and methacoline responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-5.
4. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Sep 20; 372(9643):1065-72.
5. Smith AD, Cowan JO, Brasnet KP, Herbison P, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
6. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy* 2007; 62: 1171-4.
7. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
8. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549-56.
9. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 105-12.
10. Pellegrino R, Viegi, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
11. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(8): 912-30.
12. Pennock BE, Cottrell J, Rogers R. Pulmonary function testing: what is normal? *Arch Intern Med* 1983; 143: 2123-7.
13. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; 117 (5 pt 2): 339S-345S.
14. Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131: 1852-6.
15. Martins P, Rosado-Pinto J, Céu-Teixeira M, Neuparth N, Silva O, Tavares H, et al. Under-report and underdiagnosis of chronic respiratory diseases in an African country. *Allergy* 2009; 64: 1061-7.
16. Altman DG. Practical statistical for medical research. London: Chapman & Hall, 1990.
17. Shingo S, Zhang J, Reiss TF. Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur Respir J* 2001; 17: 220-4.
18. Olaguibel-Rivera JM, Alvarez-Puebla MJ, San-Martín MPU, Tallens-Armand ML. Duration of asthma and lung function in life-long non-smoking adults. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 236-41.
19. Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L. Correlation among FEV1, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy* 2007; 62: 207-8.
20. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the Asthma Control Test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 608-13.
21. Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 124-9.
22. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 889-96.
23. Fritsch M, Uxa S, Horak Jr F, Putschoggl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: A prospective 6-months study. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 855-62.
24. Branco-Ferreira M, Rodrigues-Alves R, Spínola-Santos A, Palma-Carlos G, Pedro E, Lopes-Pregal A, et al. Controlo da asma em consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16: 29-56.
25. Singh AK, Cydulka RK, Stahmer SA, Woodruff PG, Camargo Jr CA. Multicenter asthma research collaboration investigators. Sex differences among adults presenting to the emergency department with acute asthma. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1237-43.
26. Baibergenova A, Thabane L, Akhtar-Danesh N, et al. Sex differences in hospital admissions from emergency departments in asthmatic adults: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 666-72.
27. Osborne ML, Vollmer WM, Linton KLP, Buist AS. Characteristics of patients with asthma within a large HMO. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 123-8.
28. Ford ES, Mannino DM, Homa DM, Gwynn C, Redd SC, Moriarty DG, et al. Self-reported asthma and health related quality of life: findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Chest* 2003; 123: 119-27.
29. Trawick DR, Holm C, Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma: a 10-year retrospective study at Yale-New Haven Hospital. *Chest* 2001; 119: 115-9.
30. Gaspar A, Morais-Almeida M, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14 (Supl 2): 27-41.
31. Weiner P, Magadle R e Massarwa F, Beckerman M, Berar-Yanay N. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest* 2002; 122: 197-201.
32. Petsky H, Cates C, Li A, Kynaston 4, Turner C, Chang A. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006340.