

Parâmetros de monitorização da asma grave – Um estudo prospectivo

Parameters for monitoring severe asthma – A prospective study

Data de recepção / Received in: 17/09/2008

Data de aceitação / Accepted for publication in: 11/01/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (2): 135-153

Alexandra Santos, Emília Faria, Luísa Geraldes, Nuno Sousa, Celso Pereira, Ana Todo-Bom, Celso Chieira

Serviço de Imunoalergologia/Immunology Department, Hospitais da Universidade de Coimbra

Nota / Note: Prémio SPAIC – Schering-Plough 2007 / SPAIC – Schering-Plough Award 2007

RESUMO

Introdução: A asma grave tem importantes implicações na qualidade de vida dos doentes e elevados custos socio-económicos. A monitorização clinicoterapêutica deve ser orientada de forma muito electiva nestes doentes. **Objectivos:** Caracterizar um grupo de doentes com asma grave e avaliar a associação entre diferentes parâmetros de monitorização da asma. **Métodos:** Seleccionaram-se os doentes com asma grave observados consecutivamente em consulta de Imunoalergologia num período de três meses. Procedeu-se à revisão dos processos clínicos para recolha de dados demográficos, clínicos e complementares de diagnóstico. Durante seis meses, foram analisados os registos diários de sintomas e do PEF, bem como realizados exame clínico e determinação do óxido nítrico no ar exalado (FE_{NO} – NioxMino®) mensais e pletismografia corporal bimestral. Os parâmetros de monitorização da asma foram analisados recorrendo ao teste de correlação de Spearman, exacto de Fisher e U de Mann-Whitney, conforme apropriado. **Resultados:** Avaliaram-se 14 adultos, 93% sexo feminino, com evolução da doença de 34 ± 13 anos. Oito doentes (57%) tinham asma alérgica, mono ou polissensibilizados a ácaros (43%), a pólenes (43%), a fâneros (37%), a látex (14%) e a fungos (7%). As patologias concomitantes mais comuns foram: rinite (64%), sinusite crónica (43%), obesidade (43%), doença tiroideia (43%), osteoporose (43%), depressão (36%), hipersensibilidade a fármacos (36%), hipertensão arterial (36%), dislipidemia (33%) e polipose nasossinusal (21%). Espessamento brônquico e bronquiectasias foram as alterações mais frequentemente encontradas em tomografia computadorizada pulmonar de alta resolução. Observaram-se associações significativas entre a classificação do controlo da asma baseada no registo domiciliário de sintomas e exame objectivo ($p=0,001$), FEV_1 ($p=0,03$), MEF_{25-75} ($p=0,036$) e resistência das vias aéreas ($p=0,049$). Não se observaram associações significativas entre PEF, FE_{NO}

e os restantes parâmetros de monitorização da asma. **Conclusões:** A monitorização clinicoterapêutica na asma grave deve conjugar diferentes métodos, nomeadamente a avaliação dos sintomas, o exame clínico e o estudo funcional ventilatório. Outros métodos, como o FE_{NO} , poderão ser ponderados na avaliação individualizada de cada doente. Mais estudos são necessários na caracterização dos diferentes fenótipos da asma grave com vista ao estabelecimento da utilidade dos diferentes parâmetros de monitorização da asma nesses subgrupos.

Palavras-chave: Asma, asma grave, comorbilidades, corticodependência, PEF, estudo funcional ventilatório, FE_{NO} , óxido nítrico, pletismografia corporal.

ABSTRACT

Background: Severe asthma has a great impact on patients' quality of life and disproportionate socio-economic costs. Monitoring should be especially accurate in these patients. **Objectives:** To characterise a group of patients with severe asthma and evaluate the association between different parameters for monitoring asthma. **Methods:** Patients with severe asthma consecutively observed in our Immunology Department during 3 months were selected. The clinical records were reviewed to collect demographic, clinical and diagnostic work-up data. For 6 months, the daily records for symptoms and peak expiratory flow (PEF) were analysed; monthly clinical examinations and measurement of exhaled nitric oxide (FE_{NO} – NioxMino®), as well as bi-monthly whole-body plethysmography were performed. The different parameters for monitoring severe asthma were analysed using Spearman's rank correlation coefficient, Fisher's exact test and Mann-Whitney U-test, as appropriate. **Results:** Fourteen adult patients were included, 93% female, with asthma for 34 ± 13 years. Eight patients (57%) had allergic asthma, mono or polysensitised to house dust mites (43%), pollen (43%), animal dander (37%), latex (14%) and moulds (7%). The most common comorbidities were rhinitis (64%), chronic sinusitis (43%), obesity (43%), thyroid disease (43%), osteoporosis (43%), depression (36%), drug hypersensitivity (36%), hypertension (36%), dyslipidaemia (33%) and nasal polyposis (21%). Bronchial wall thickening and bronchiectasis were the most common findings in high resolution lung CT scan. Significant associations were observed between the classification of asthma control based on symptom diaries and clinical examination ($p = 0.001$), FEV_1 ($p = 0.03$), MEF_{25-75} ($p = 0.036$) and airway resistance ($p = 0.049$). There were no significant associations between PEF, FE_{NO} and the remaining parameters. **Conclusions:** Monitoring severe asthma requires a combination of different methods, including symptom evaluation, clinical examination and lung function testing. Other methods such as FE_{NO} may be considered when monitoring an individual patient. More studies are needed to characterise the different severe asthma phenotypes in order to establish the usefulness of the different parameters for monitoring asthma in these subgroups.

Key-words: Asthma, comorbidities, corticoid dependency, lung function test, nitric oxide, FE_{NO} , PEF, plethysmography, severe asthma.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença comum, com crescente prevalência nos países industrializados¹. De uma maneira geral, os indicadores de saúde associados à asma, nomeadamente o número de internamentos e a mortalidade, têm vindo a melhorar nos últimos anos². No entanto, relativamente ao subgrupo dos asmáticos com doença grave, os mesmos parâmetros não têm tido uma evolução tão favorável, com compromisso da qualidade de vida e desproporcionados custos socioeconómicos³. Os doentes com asma grave estão mais susceptíveis aos efeitos secundários da terapêutica, nomeadamente da corticoterapia, e à presença de comorbidades, como refluxo gastroesofágico e rinosinusite.

Um dos principais objectivos, senão o primordial, no cuidado a um doente com asma grave é melhorar o controlo da asma. Este é um conceito central nas mais recentes normas terapêuticas orientadoras internacionais⁴ e define-se como a redução das manifestações de asma a um nível pluridimensional: sintomático, funcional, psicológico, de adesão terapêutica e de utilização de recursos de saúde. Nesta perspectiva, o tratamento da asma deve ser determinado por uma avaliação periódica continuada e não por uma classificação estacionária da doença⁵. O controlo passa, antes de mais, por uma rigorosa avaliação diagnóstica e da gravidade da doença. Uma dificuldade que se coloca nesta abordagem é a de que médico e doente têm uma percepção diferente do controlo da asma e ambos tendem a sub ou sobrestimar a sua gravidade e, consequentemente, a sub ou sobretratá-la⁶. Estes doentes exigem, por isso, uma avaliação particularmente cuidada e personalizada, com esforço acrescido na optimização da terapêutica.

Dados da anamnese durante a consulta de seguimento, do registo domiciliário dos sintomas e do PEF, bem como do estudo funcional ventilatório, podem ser utilizados na prática clínica diária para a avaliação do controlo da asma. Interesse crescente têm despertado os métodos não invasivos de avaliação da inflamação das vias aéreas. A determinação da fracção de óxido nítrico no ar exalado (FE_{NO}) surgiu recentemente como método complementar de avaliação do doente

INTRODUCTION

Asthma is a widespread disease, with increasing prevalence in developed countries¹. While asthma-associated health indicators, namely the number of hospital admissions and mortality, have seen overall improvement over the last few years², these have not had the same favourable evolution in severe asthmatics, in whom the disease has a great impact on the quality of life and disproportionate socio-economical costs³. Patients with severe asthma are more susceptible to treatment side effects, particularly from steroid therapy, and to the presence of comorbidities such as gastro-oesophageal reflux disease and rhinosinusitis.

One of the main, if not the main, aims in caring for a patient with severe asthma is improved disease control. This is the central concept in the most recent international treatment guidelines⁴ and it is defined as a reduction in asthma manifestations at a pluridimensional level: symptomatic, functional, psychological, therapeutic adherence and use of health care resources. In this perspective, asthma treatment should be determined by continued periodic assessment and not by a stationary classification of the disease⁵. Asthma control is firstly attained via a rigorous diagnostic evaluation and disease severity classification. One drawback to this approach is that the physician and the patient tend to have different perceptions of asthma control, with each tending to under- or over-estimate the severity and thus under- or over-treat⁶. These patients need a particularly careful and tailored assessment with added effort going into treatment optimization.

Medical history during follow-up appointments, symptom and peak expiratory flow diaries and lung function studies may all be used in daily clinical practice to evaluate asthma control. There is growing interest in non-invasive methods of evaluating airway inflammation. Measurement of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) is a recent complementary method of evaluating asthma patients.

asmático. Marcador indirecto da inflamação eosinofílica das vias aéreas, permite prever a resposta à corticoterapia⁷ e orientar a terapêutica de fundo⁸. Este método poderia ser particularmente útil no acompanhamento dos doentes com asma grave, permitindo desenhar algoritmos terapêuticos, visando melhorar a relação custo-benefício do tratamento, nomeadamente da corticoterapia e da dose utilizada.

Os objectivos do presente estudo foram caracterizar um grupo de doentes com asma persistente grave e avaliar a associação entre parâmetros de monitorização da asma nestes doentes, nomeadamente avaliação ambulatorial de sintomas e do PEF, exame físico durante avaliação clínica, parâmetros do estudo funcional ventilatório e, com especial atenção, o FE_{NO} .

MÉTODOS

Seleção de doentes e desenho do estudo

Seleccionaram-se os doentes com asma persistente grave consecutivamente observados em consulta de Imunoalergologia durante um período de três meses, de Outubro a Dezembro de 2006 ($n=14$), segundo os critérios de asma grave da *American Thoracic Society*⁹ (Quadro 1). Foi obtido consentimento informado de todos os doentes previamente à sua inclusão no estudo.

Analisaram-se os processos clínicos dos doentes para recolha de dados demográficos (idade, sexo e profissão) e clínicos (tempo de evolução da doença, factores desencadeantes dos sintomas, patologias concomitantes, medicação habitual e anterior, antecedentes pessoais e familiares) e de resultados de investigações diagnósticas (hemograma, IgE sérica total, testes cutâneos de alergia por picada, gasometria arterial basal, estudo funcional ventilatório, telerradiografia do tórax e tomografia computadorizada (TC) pulmonar de alta resolução).

Durante o primeiro semestre de 2007, cada doente foi submetido a monitorização da asma por diferentes parâmetros. Após a primeira visita de *screening*, foi efectuado diariamente o registo de sintomas, do consumo de medicação e do débito expiratório máximo instantâneo (PEF),

It is an indirect marker of eosinophilic airway inflammation that permits the prediction of the response to steroid therapy⁷ and orientation of maintenance treatment⁸. This method could be especially useful in the management of severe asthma patients, allowing for treatment algorithms to improve treatment cost-benefit ratio, particularly of steroid therapy and the doses administered.

Our study aimed to characterise a group of patients with severe asthma and evaluate the association between different parameters for monitoring asthma, namely the outpatient auto-assessment of symptoms and peak expiratory flow records, clinical examination, lung function testing and FE_{NO} .

METHODS

Patient selection and study design

Patients with severe asthma as defined by American Thoracic Society⁹ (Table 1) consecutively observed in our Immunoallergology Department during a 3 month period from October to December 2006 ($n = 14$) were selected. All patients gave their informed consent prior to inclusion.

The clinical records were reviewed to collect demographic (age, gender and occupation) and clinical data (duration of disease, triggers, concomitant disease, usual and former medication, personal and family history), and diagnostic work-up (blood count, total serum IgE, skin prick tests, basal arterial gas analysis, lung function testing, chest X-ray and high resolution lung CT scan).

Each patient underwent asthma monitoring in the first 6 months of 2007 using a series of parameters. After the first screening visit, patients kept a diary detailing their symptoms, medication and peak expiratory flow (PEF) values, by filling in a daily chart detailing possible symptoms, maintenance and relief medication and

Quadro I. Critérios de asma grave da *American Thoracic Society*⁹: a definição exige um critério *major* e dois critérios *minor*

Critérios major
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamento com corticóides orais contínuo ou quase contínuo ($\geq 50\%$ do ano) 2. Necessidade de altas doses de corticoterapia inalada
Critérios minor
<ol style="list-style-type: none"> 1. Necessidade de medicação de controlo diária adicional (por exemplo, β_2-agonista de longa acção, aminofilina ou antagonista dos receptores dos leucotrienos) 2. Sintomas de asma exigindo medicação de alívio (por exemplo, β_2-agonista de curta acção) diária ou quase diariamente 3. Obstrução persistente das vias aéreas ($FEV_1 < 80\%$ do previsto, variabilidade diária do PEF $> 20\%$) 4. Recurso a consultas de urgência ≥ 1 vez por ano 5. Ciclos curtos de corticóides orais ≥ 3 vezes por ano 6. Agravamento imediato com redução da dose do corticóide oral ou inalado em $\leq 25\%$ 7. Antecedentes pessoais de episódio de asma quase fatal

Table 1. *American Thoracic Society*⁹ criteria of severe asthma: the definition demands at least one major criterion and two minor criteria

Major criteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuous or almost continuous treatment with corticosteroids ($\geq 50\%$ of year) 2. Need for high doses of inhaled corticosteroids
Minor criteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Need for additional daily control medication (e.g., long-acting β_2-agonist, aminophilline or leukotriene receptor antagonist) 2. Asthma symptoms demanding daily or almost daily relief medication (e.g., short-acting β_2-agonist) 3. Persistent airway obstruction ($FEV_1 < 80\%$ of expected, PEF daily variability $> 20\%$) 4. Need for Emergency Room treatment ≥ 1 time per year 5. Short cycles of oral corticosteroids ≥ 3 times per year 6. Immediate worsening on reducing dose of oral or inhaled corticosteroids by $\leq 25\%$ 7. History of near-fatal asthma episodes

utilizando uma tabela, preenchida pelo doente no final de cada dia, com a discriminação dos possíveis sintomas, a terapêutica de fundo e de alívio e os PEF matinal e vespertino. Mensalmente, foi efectuada a observação clínica e determinação do FE_{NO} , utilizando a tecnologia NioxMino[®]. Bimestralmente, efectuou-se pletismografia corporal, incluindo débitos e volumes, volume residual e resistência das vias aéreas ao fluxo de ar. Os valores do PEF foram expressos em litros por minuto (l/min). Os resultados do volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV_1), do débito expiratório médio (MEF_{25-75}), do volume residual (RV) e da resistência das vias aéreas (R) foram expressos em valores percentuais referentes aos máximos teóricos

morning and evening PEF. Monthly clinical examination and measurement of exhaled nitric oxide (FE_{NO} – NioxMino[®]) was recorded. Bimonthly whole-body plethysmography was performed, including flows and volumes, residual volume and airway resistance. PEF was measured in litres per minute (l/min). The forced expiratory volume at the first second (FEV_1), mean expiratory flow (MEF_{25-75}), residual volume (RV) and airway resistance (R) measurements were expressed in percentages of the maximum expected for the age, gender and anthropometric parameters in question. Bronchodilation test was performed in accordance with European Respiratory Society¹⁰ and the result considered

para idade, sexo e parâmetros antropométricos. A prova de broncodilatação foi realizada de acordo com os critérios da *European Respiratory Society*¹⁰ e a resposta considerada significativa quando o aumento do FEV₁ e/ou da capacidade vital forçada (FVC) era igual ou superior a 12% ou 200 ml em relação à avaliação basal.

Análise estatística

Para efeitos de estudo estatístico, os registos diários de sintomas e de consumo de medicação foram analisados de forma a obter classificações mensais da asma em “controlada ou parcialmente controlada” e “não controlada”, de acordo com os critérios clínicos do GINA⁴. A partir do registo diário do PEF, foram calculadas a média e a variabilidade mensal. O exame objectivo mensal foi classificado em “alterado” e “não alterado”. Entre os parâmetros de pletismografia corporal, foram considerados para análise: FEV₁, índice FEV₁/FVC, MEF₂₅₋₇₅, RV e R.

Durante o período de seguimento, dos 14 doentes incluídos, um abandonou o estudo por deliberação própria e outro foi excluído por intercorrência neoplásica. No total, consideraram-se para análise estatística os valores coincidentes no tempo resultantes das avaliações bimestrais (incluindo os parâmetros: classificação do controlo da asma baseada no diário de sintomas, exame objectivo, média e variabilidade do PEF, FE_{NO}, FEV₁, FEV₁/FVC, MEF₂₅₋₇₅, RV e R), durante os seis meses de acompanhamento dos restantes 12 doentes (n=3x12=36). Estes registos dos diferentes parâmetros de monitorização da asma foram analisados utilizando os testes de correlação de Spearman, exacto de Fisher e U de Mann-Whitney, utilizando a versão 14.0 do programa SPSS para Windows. O teste de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis quantitativas, o teste U de Mann-Whitney para comparar variáveis quantitativas entre subgrupos de doentes definidos por parâmetros de natureza qualitativa, e o teste exacto de Fisher para comparar variáveis qualitativas. Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

significant when the increase in FEV₁ and/or forced vital capacity (FVC) was equal to or above 12% or 200 ml of the baseline evaluation.

Statistical analysis

Patients' symptoms diaries and medication use were analysed to obtain monthly asthma classifications of 'controlled or partially controlled' and not controlled', according to the GINA clinical criteria⁴. The daily PEF record allowed the mean and monthly variability to be calculated. The physical examination was classed as either 'abnormal' or 'normal'. Of the whole-body plethysmography parameters, we used FEV₁, the FEV₁/FVC ratio, MEF₂₅₋₇₅, RV and R for analysis.

During the follow-up of the 14 patients selected, one abandoned the study and another was excluded due to neoplastic disease. In total, we used the results obtained at the bimonthly assessments (including classification of asthma control based on symptom diaries, physical examination, mean PEF and PEF variability, FE_{NO}, FEV₁, FEV₁/FVC, MEF₂₅₋₇₅, RV and R), over the 6 months of follow-up of the remaining 12 patients (n = 3x12=36) for statistical analysis. We used Spearman's rank correlation coefficient, Fisher's exact test and Mann-Whitney U-test, as appropriate, using version 14.0 of the SPSS for Windows. The Spearman's correlation was used to evaluate the association of quantitative variables; the Mann-Whitney U test to compare quantitative variables between patient subgroups defined by parameters of a qualitative nature and the Fisher exact test to compare qualitative variables. We considered *p* values below 0.05 significant.

RESULTS

Study population

Fourteen adults, 93% female, aged 39 – 65 years old, with mean asthma duration of 34 ± 13 years were included in our study (Table 2). Fifty-seven percent had

RESULTADOS

População estudada

Catorze adultos, 93% do sexo feminino, com idades compreendidas entre 39 e 65 anos, com uma média de tempo de evolução da asma de 34 ± 13 anos, foram incluídos no estudo (Quadro 2). Cinquenta e sete por cento dos doentes apresentavam sensibilização alérgica: 43% a ácaros do pó doméstico, 43% a pólenes (29% de gramíneas, 29% de árvores e 14% de espécies de *Parietaria*), 37% a fâneros de animais, 14% a látex e 7% a fungos, estando a maioria (75%) polissensibilizados. Os doentes monossensibilizados estavam sensibilizados a ácaros do pó doméstico ou a *Parietaria judaica*.

As patologias concomitantes mais comuns foram: rinite (64%, 89% dos quais alérgica), sinusite crónica (43%), obesidade (43%), doença tiroideia (43%), osteoporose (43%), depressão (36%), hipersensibilidade a fármacos (36%, incluindo beta-lactâmicos, AINE e corticóides tópicos), hipertensão arterial (36%), dislipidemia (33%) e polipose nasossinusal (21%) (Quadro 2). Nenhum dos doentes era fumador. Quarenta e três por cento dos doentes apresentavam antecedentes pessoais de asma na infância, um (7%) de pneumotórax espontâneo recorrente e outro de mal asmático com internamento em unidade de cuidados intensivos. Antecedentes familiares de asma estavam presentes em 57% da amostra e de atopia em 21%.

No estudo funcional ventilatório realizado após um mês de seguimento, a média \pm desvio-padrão do FEV₁ foi de $62,3 \pm 20,5\%$; do FEV₁/FVC de $60,5 \pm 12,3\%$; do MEF₂₅₋₇₅ de $26,5 \pm 18,3\%$; do RV de $169,8 \pm 39,1\%$; e da R de $206,2 \pm 94,6\%$. A resposta à broncodilatação foi significativa em 86% dos doentes. As alterações encontradas na TC pulmonar de alta resolução foram bronquiectasias (21%), espessamento brônquico (21%), estrias fibróticas (14%), encarceramento aéreo (7%) e imagens de vidro despolido (7%).

Relativamente à terapêutica de fundo da asma, todos os doentes estavam sob elevadas doses de corticóide inalado (superior a 1000 μ g de beclometasona ou equivalente) e β_2 -agonista de longa duração de acção. Onze doentes (79%)

allergic sensitisation: 43% to house dust mites, 43% to pollens (29% to grasses, 29% to trees and 14% to *Parietaria*), 37% to animal dander, 14% to latex and 7% to moulds. The majority was polysensitised. The monosensitised patients were sensitised to house dust mites or *Parietaria judaica*.

The most common comorbidities were rhinitis (64%, and of these, 89% were allergic), chronic sinusitis (43%), obesity (43%), thyroid disease (43%), osteoporosis (43%), depression (36%), drug hypersensitivity (36%, including beta-lactams, NSAIDs and topical corticosteroids), hypertension (36%), dyslipidaemia (33%) and nasosinusal polyposis (21%) (Table 2). All patients were non-smokers. Forty-three per cent of patients had a history of childhood asthma; one patient (7%) had a history of recurrent spontaneous pneumothorax; and another of asthma requiring admission to intensive care. Fifty-seven per cent of patients had a family history of asthma and 21% of atopy.

The lung function study performed one month into follow-up showed mean \pm standard deviation (SD) of FEV₁ of $62.3 \pm 20.5\%$; FEV₁/FVC of $60.5 \pm 12.3\%$; MEF₂₅₋₇₅ of $26.5 \pm 18.3\%$; RV of $169.8 \pm 39.1\%$; and R of $206.2 \pm 94.6\%$. Response to bronchodilation challenge was significant in 86% of patients. Changes seen in lung high resolution CT scan were bronchiectasis (21%), bronchial thickening (21%), fibrotic strands (14%), airway narrowing (7%) and ground glass pattern (7%).

In terms of maintenance treatment, all patients were prescribed high doses of inhaled corticosteroids (over 1000 μ g beclometasone or equivalent) and long-acting β_2 -agonists. Eleven patients (79%) were taking daily oral corticosteroids in a mean dose of prednisolone (or equivalent) of 17 ± 11 mg. The remaining patients underwent frequent courses of systemic corticosteroids. Eleven patients (79%) took daily oral aminophylline, 36% leukotriene receptor antagonists, 29% inhaled tiotropium and one (7%) had begun treatment with omalizumab.

Quadro 2. Dados demográficos e clínicos da população estudada.**Table 2 .** Study population demographic and clinical data

Doentes Patients	Sexo/ idade Gender/Age	Asma Asthma	Tempo evolução (anos) Disease duration (years)	Patologia associada Co-morbidities	IMC BMI (kg/m ²)	IgE total Total IgE (UI/ml)	FEV ₁ basal Baseline FEV ₁ (%)
1	F/42	NA	20	R, S, Ob, HSF, Br	40	54	41.1
2	F/51	A	34	R,S,Anx, EP	26	552	49.6
3	M/52	NA	37	R, S, Dep, Op, HTA, HSF, Ob, Neop	30	18	66.9
4	F/65	NA	34	R, Op, EP, Br	25	62	65.5
5	F/39	A	36	Anx, Dep	22	28	34.4
6	F/43	A	38	SAOS, Tir, HTA, Ob	41	145	46.6
7	F/64	A	60	R, Tir, Op, HSF, Ob	33	130	62.3
8	F/41	A	38	R, S, Plp, RGE, Tir, Dep, Op, HSF, EP	26	909	51.2
9	F/53	A	15	R, S, Plp, RGE, DA, DC, Dep, HTA, HSF, EP	28	225	63.2
10	F/60	NA	34	R, HTA, Ob	44	18	54.7
11	F/56	NA	50	R, S, Plp, Tir, Anx, Op, HTA, HSF, EP, Br	27	48	61.8
12	F/54	A	22	–	21	103	65.9
13	F/45	A	20	Tir, Anx, Dep, EP	27	235	50.7
14	F/61	NA	29	Tir, DM, Op, EP	25	40	55.0

Os valores de FEV₁ estão expressos em valores percentuais referentes aos máximos teóricos para idade, sexo e parâmetros antropométricos. A prova de broncodilatação foi realizada aquando da inclusão dos doentes no estudo, segundo os critérios da *European Respiratory Society*, classificando-se em “+” quando significativa, isto é quando o aumento do FEV₁ e/ou da FVC é igual ou superior a 12% ou 200 ml em relação à avaliação basal, e “-” quando não significativa.

Abreviaturas: IMC – índice de massa corporal; pO₂ – pressão parcial de O₂ no sangue arterial; pCO₂ – pressão parcial de CO₂ no sangue arterial; B₂LA – β₂-agonista de longa acção; Flut – fluticasona; Salm – salmeterol; NA – não alérgica; A – alérgica; R – rinite; S – rinosinusite crónica; Ob – obesidade (IMC > 30 kg/m²); HSF – hipersensibilidade a fármacos; Anx – ansiedade; EP – excesso de peso (IMC = 25-30 kg/m²); Op – osteoporose; HTA – hipertensão arterial; Neop – doença neoplásica; Dep – depressão; SAOS – síndrome de apneia obstrutiva do sono; Tir – doença tiroideia; Plp – polipose; RGE – refluxo gastro-esofágico; DA – dermatite atópica; DC – dermatite de contacto; Br – bronquiectasias; DM – diabetes mellitus.

Prova de Bronco-dilatação Broncho-dilation test	Gasometria basal pO ₂ /pCO ₂ Baseline arterial gas analysis pO ₂ /pCO ₂ (mmHg)	Terapêutica de controlo da asma / Asthma control treatment						
		Corticóide inalado Inhaled steroids (µg)	B ₂ LA LABA (µg)	Montelucaste Montelukast 10 mg	Aminofilina Aminophylline 450 mg	Tiotrópio Tiotropium 22.5 µg	Corticóide oral Oral steroids (Prednisolone) (mg)	Omalizumab Omalizumab
+	83/40	Flut 750	Salm 100		✓	✓	–	
+	55/47	Flut 1000	Salm 100		✓	✓	7.2	
+	80/37	Flut 1000	Form 24		✓		20	
-	61/39	Flut 1000	Salm 100				–	
+	84/34	Flut 1000	Salm 100		✓		20	
+	91/33	Flut 1000	Salm 100	✓	✓		–	
+	82/35	Bud 800	Form 24			✓	6.4	
-	95/36	Flut 1000	Salm 100	✓	✓		18	
+	93/35	Flut 1000	Salm 100	✓	✓		18	
+	92/40	Flut 1000	Form 24		✓		36	
+	79/36	Flut 1000	Salm 100	✓	✓	✓	7.2	
+	77/38	Flut 1000	Salm 100		✓		20	
+	68/37	Flut 1000	Salm 100	✓	✓		36	✓
+	78/43	Flut 1000	Form 24				7.2	

FEV1 measurements are given in percentages of the maximum predicted for age, gender and anthropometric parameters. Bronchodilation challenge was performed when patient was included in the study, following European Respiratory Society norms, classified as “+” when significant, i.e. when FEV1 and/or FVC increase is equal to or above 12% or 200 ml over the baseline evaluation and “-” when not significant.

Abbreviations: BMI – body mass index; pO₂ – partial pressure of O₂ in arterial blood; pCO₂ – partial pressure of CO₂ in arterial blood; LABA – long-acting β₂-agonist; Flut – fluticasone; Salm – salmeterol; NA – non-allergic; A – allergic; R – rhinitis; S – chronic rhinosinusitis; Ob – obesity (BMI > 30 Kg/m²); HSF – drug hypersensitivity; Anx – anxiety; EP – overweight (BMI = 25-30 Kg/m²); Op – osteoporosis; HTA – arterial hypertension; Neop – neoplastic disease; Dep – depression; SAOS – obstructive sleep apnea syndrome; Tir – thyroid disease; Plp – polyposis; RGE – gastro-oesophageal reflux disease; DA – atopic dermatitis; DC – contact dermatitis; Br – bronchiectasis; DM – diabetes mellitus.

estavam sob corticoterapia oral diária, numa dose média de prednisolona (ou equivalente) de 17 ± 11 mg; os restantes doentes eram frequentemente submetidos a ciclos de corticoterapia sistémica. Onze doentes (79%) tomavam diariamente aminofilina por via oral, 36% antagonista dos receptores dos leucotrienos, 29% estavam sob tiotrópio inalado e uma doente (7%) iniciou tratamento com omalizumab.

Monitorização da asma

Analisando os parâmetros de monitorização da asma (Quadro 3), observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a classificação do controlo da asma baseada no registo diário de sintomas e o exame objectivo, o FEV₁, o

Asthma monitoring

When analysing the parameters for monitoring asthma (Table 3) we found a statistically significant association between classification of asthma control based on the symptom diaries and physical examination, FEV₁, MEF₂₅₋₇₅ and airway resistance. In 96.7% of observations of non-controlled asthma, the physical examination (PE) showed alterations (30/31) versus 20% of observations of controlled or partially controlled asthma (1/5) – Figure 1a ($p = 0.001$). The non-controlled asthma group had a median FEV₁ of 55.35% with interquartile distance of 47.33-65.80% versus the controlled or partially controlled asthma group with

Quadro 3. Comparação dos parâmetros de monitorização da asma. “Sintomas” corresponde à classificação do controlo da asma baseada no registo domiciliário diário dos sintomas. A negrito estão representados os resultados com significado estatístico

Table 3. Comparison of asthma monitoring parameters. “Symptoms” correspond to classification of asthma control based on patients’ symptom diaries. Statistically significant results are in bold

	EO	PEF x	PEF var	FE _{NO}	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	MEF ₂₅₋₇₅	RV	Resist
Sintomas Symptoms	p = 0.001	p = 0.256	p = 0.337	p = 0.253	p = 0.030	p = 0.115	p = 0.036	p = 0.315	p = 0.049
EO		p = 0.335	p = 0.075	p = 0.037	p = 0.056	p = 0.116	p = 0.133	p = 0.416	p = 0.144
PEF x			rs = 0.693 p < 0.001	rs = -0.054 p = 0.792	rs = 0.150 p = 0.484	rs = 0.399 p = 0.053	rs = 0.107 p = 0.619	rs = -0.053 p = 0.826	rs = -0.343 p = 0.128
PEF var				rs = -0.089 p = 0.664	rs = 0.035 p = 0.872	rs = 0.027 p = 0.900	rs = -0.096 p = 0.655	rs = -0.117 p = 0.625	rs = -0.344 p = 0.127
FE _{NO}					rs = 0.371 p = 0.052	rs = 0.342 p = 0.075	rs = -0.398 p = 0.036	rs = -0.348 p = 0.104	rs = -0.233 p = 0.274
FEV ₁						rs = 0.687 p < 0.001	rs = 0.913 p < 0.001	rs = -0.490 p = 0.018	rs = -0.720 p < 0.001
FEV ₁ /FVC							rs = 0.729 p < 0.001	rs = -0.486 p = 0.019	rs = -0.473 p = 0.020
MEF ₂₅₋₇₅								rs = -0.444 p = 0.034	rs = -0.670 p < 0.001
RV									rs = 0.704 p < 0.001

Abreviaturas: EO – exame objectivo; PEF x – média do PEF; PEF var – variabilidade do PEF; Resist – resistência das vias aéreas.
Abbreviations: EO – physical exam; PEF x – mean PEF; PEF var – PEF variability; Resist – airway resistance.

MEF₂₅₋₇₅ e a resistência das vias aéreas. Em 96,7% das observações de asma não controlada o exame objectivo (EO) estava alterado (30/31) versus 20% das observações de asma controlada ou parcialmente controlada (1/5) – Figura 1a (p=0,001).

a median FEV₁ of 75.35% with interquartile distance of 63.83-87.78% (p = 0.03) – Figure 1b. The non-controlled asthma group had a median MEF₂₅₋₇₅ of 16.65% with interquartile distance of 11.15-19.50% versus the

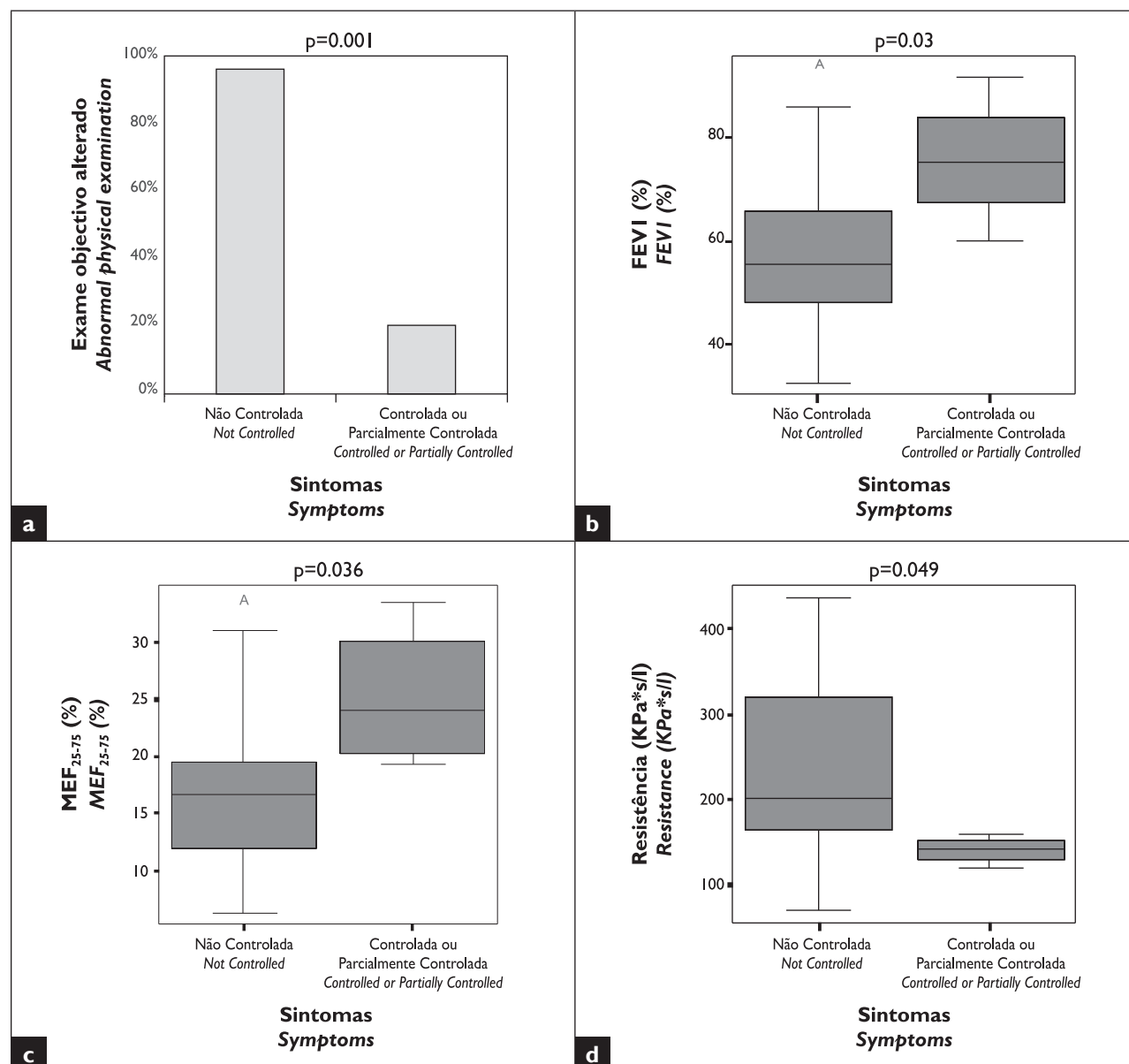


Figura 1. Comparação da classificação de controlo da asma baseada na avaliação sintomática diária com o exame objectivo (1a), o FEV1 (1b), o MEF25-75 (1c) e a resistência das vias aéreas (1d)

Figure 1. Comparing asthma control based on patients' symptom diaries with the physical examination (1a), FEV1 (1b), MEF25-75 (1c) and airway resistance (1d)

O grupo com asma não controlada apresentou uma mediana do FEV₁ de 55,35% com distância interquartil de 47,33-65,80% versus grupo com asma controlada ou parcialmente controlada com mediana do FEV₁ de 75,35% com distância interquar-

controlled or partially controlled asthma group with a median MEF₂₅₋₇₅ of 23.90% with interquartile distance of 19.78-31.70% (p=0.036) – Figure 1c. The non-controlled asthma group had a median R of 201.0% with

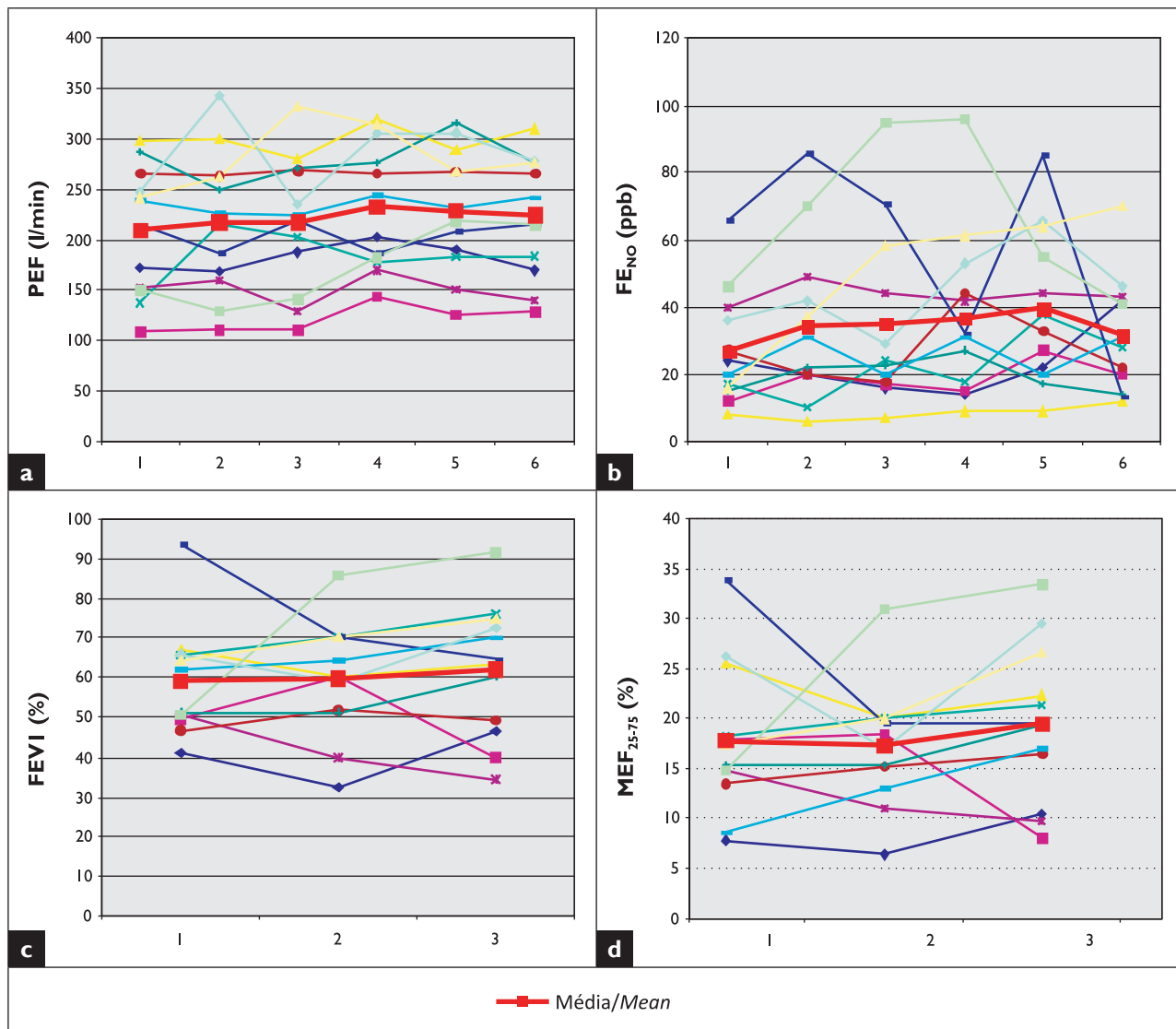


Figura 2. Valores de PEF (2a), FE_{NO} (2b), FEV₁ (2c) e ME25-75 (2d) dos doze doentes avaliados prospectivamente e respectiva média para cada parâmetro representado

Figure 2. PEF (2a), FE_{NO} (2b), FEV₁ (2c) and ME25-75 (2d) measurements of the 12 patients evaluated prospectively and respective mean for each parameter represented

til de 63,83-87,78% ($p=0,03$) – Figura 1b. O grupo com asma não controlada apresentou uma mediana do MEF_{25-75} de 16,65% com distância interquartil de 11,15-19,50% versus grupo com asma controlada ou parcialmente controlada com mediana do MEF_{25-75} de 23,90% com distância interquartil de 19,78-31,70% ($p=0,036$) – Figura 1c. O grupo com asma não controlada apresentou uma mediana da R de 201,0% com distância interquartil de 163,20-319,05% versus grupo com asma controlada ou parcialmente controlada com mediana da R de 141,90% com distância interquartil de 119,0-159,50% ($p=0,049$) – Figura 1d. Não se observaram associações entre o PEF, o FE_{NO} e os restantes parâmetros de monitorização da asma, à excepção da relação inversa observada entre o FE_{NO} e o MEF_{25-75} ($p=0,036$) – Quadro 3. A Figura 2 representa a evolução dos valores do PEF, do FE_{NO} , do FEV_1 e do MEF_{25-75} para cada doente ao longo do período de seguimento.

DISCUSSÃO

No presente estudo, caracterizámos uma população de doentes com asma persistente grave e comparámos diferentes parâmetros de monitorização da asma. Observámos uma associação entre a classificação do controlo da asma baseada no diário de sintomas registados pelo doente e o exame objectivo realizado durante a consulta, o FEV_1 , o MEF_{25-75} e a resistência das vias aéreas, avaliados por pletismografia corporal. O PEF e o FE_{NO} não se associaram aos restantes parâmetros de monitorização da asma neste grupo de doentes, à excepção da relação inversa observada entre o FE_{NO} e o MEF_{25-75} .

A classificação de asma grave utilizada nos critérios de inclusão (*American Thoracic Society*⁹) foi adoptada porque, apesar de ter sido desenvolvida por *consensus* e não ter sido submetida ainda a avaliação prospectiva, entra em linha de conta com aspectos, não valorizados noutras normas terapêuticas orientadoras^{4,11} que têm implicações directas na qualidade de vida dos doentes e nos custos socioeconómicos da asma, como a utilização dos serviços de saúde, antecedentes de exacerbações quase fatais e a quantificação da corticoterapia sistémica ad-

interquartile distance of 163.20-319.05% versus the controlled or partially controlled asthma group with a median R of 141.90% with interquartile distance of 119.0-159.50% ($p = 0.049$) – Figure 1d. There were no associations seen between PEF, FE_{NO} and the remaining asthma monitoring parameters, with the exception of the inverse relationship observed between FE_{NO} and MEF_{25-75} ($p = 0.036$) – Table 3. Figure 2 shows each patient's evolution of PEF, FE_{NO} , FEV_1 and MEF_{25-75} values throughout follow-up.

DISCUSSION

In this study we characterised a population of patients with persistent severe asthma and compared different parameters for monitoring asthma. We found an association between the classification of asthma control based on patients' symptom diaries and the physical examination performed during consultations, FEV_1 , MEF_{25-75} and airway resistance evaluated using whole-body plethysmography. PEF and FE_{NO} were not associated with the remaining parameters for monitoring asthma in this patient group, with the exception of the inverse relationship seen between FE_{NO} and MEF_{25-75} .

We used the American Thoracic Society⁹ classification of severe asthma as inclusion criteria, although this is a consensus definition and it has not yet been submitted to prospective evaluation, it takes into account aspects undervalued in other treatment guidelines^{4,11} which have a direct bearing on patients' quality of life and on the socio-economic costs of asthma. The latter include use of health services, history of near-fatal exacerbations and the quantification of systemic steroid therapy administered over time. Further, it is known that of the different severe asthma phenotypes, not all patients have a markedly reduced FEV_1 (below 60%, as considered in other treatment guidelines⁴), and lung function testing is only one aspect in the definition of severe asthma¹².

ministrada ao longo do tempo. Para além disso, sabemos que, entre os diferentes fenótipos de asma grave, nem todos os doentes têm obrigatoriamente um FEV₁ muito reduzido (inferior a 60%, tal como é considerado noutras normas terapêuticas orientadoras⁴), sendo o estudo funcional ventilatório apenas um dos elementos na definição de asma grave¹².

A população estudada era constituída por adultos, maioritariamente do sexo feminino, com asma grave de longa evolução. Observámos uma distribuição quase equitativa entre doentes alérgicos e não alérgicos e uma elevada prevalência de comorbilidades, que podem por vezes contribuir para a dificuldade no controlo da asma neste subgrupo de doentes. Tanto a longa evolução como a gravidade da asma podem ter condicionado, provavelmente por mecanismos de remodelação brônquica, alterações estruturais que conduziram a redução da reversibilidade da constrição das vias aéreas e progressão para insuficiência respiratória crónica. Estes aspectos reflectiram-se, em alguns doentes, na gasometria arterial basal, com hipoxemia e hipercapnia e/ou na prova de broncodilatação com reversibilidade não significativa, achados que seriam surpreendentes na abordagem diagnóstica inicial, aquando da apresentação da doença, mas que são compreensíveis no contexto da asma grave após longos anos de evolução. O tratamento da asma em todos os doentes incluía elevadas doses de corticoterapia inalada e oral, para além da optimização terapêutica das comorbilidades.

Este estudo vem salientar a importância de conjugar dados clínicos e de exames complementares no acompanhamento de doentes com asma grave. Por outro lado, torna evidentes as limitações da medição do FE_{NO} e do registo domiciliário do PEF na monitorização destes doentes. De um modo geral, a dimensão da amostra de doentes utilizada pode ter limitado os resultados do estudo, nomeadamente limitando a obtenção de resultados estatisticamente significativos para o valor de *p* considerado (*p*<0,05), como aconteceu com o FE_{NO} e o FEV₁, em que o valor do coeficiente de correlação aponta para uma correlação moderada, mas que não atingiu significado estatístico (*p*=0,052). Também a heterogeneidade da população pode ter influenciado os resultados encontra-

Our study population was all adults, mainly female, with severe asthma for years. We saw an almost fifty-fifty allergic/non-allergic patient split and a high prevalence of comorbidities, which can sometimes add to the difficulty in asthma control in this subgroup. Both the long duration and severity of asthma could have influenced structural alterations, possibly by bronchial remodelling mechanisms, leading to reduced reversibility of bronchoconstriction and progression to chronic respiratory insufficiency. In some patients, these aspects were reflected in the baseline arterial gas analysis with hypoxaemia and hypercapnia and/or the bronchodilation test without any significant reversibility. These findings would be surprising in an initial diagnostic work-up in terms of disease presentation but are understandable in severe asthma of many years duration. Asthma treatment in all patients included high doses of inhaled steroids as well as oral steroids plus an optimal management of the comorbidities.

Our study underlines the importance of a combination of clinical data and complementary exams in monitoring the severe asthma patient. It is also evident that FE_{NO} measurements and patients' PEF diaries play a limited role in monitoring severe asthma patients. In general, our patient sample was limited in size, which could have underpowered our results, particularly reaching statistical significance for the *p* value set (*p*<0.05), as happened in the FE_{NO} and FEV₁, where the value of the correlation coefficient points to a moderate correlation but one which did not attain statistical significance (*p* = 0.052). The population's heterogeneity could also have influenced the findings. There were different phenotypes found in the severe asthma patients in earlier studies^{13, 14}.

The association found between the symptoms and the measurements of airway obstruction contradicts results found in other studies^{6, 15}, which did not circumscribe to severe asthma patients, however. Kips *et al.*¹⁶ defend the place of individual perception of symp-

dos, reconhecidos que foram diferentes fenótipos entre os doentes com asma grave em estudos anteriores^{13,14}.

A associação entre os sintomas e as medidas de obstrução das vias aéreas encontradas vem contrariar resultados de outros estudos^{6,15}, que, no entanto, não se circunscreveram a doentes com asma grave. Considerando a percepção individual dos sintomas, Kips *et al.*¹⁶ defendem a sua valorização na orientação e ajuste da terapêutica de fundo da asma, em oposição a outros autores^{17,18} que sustentam que este dado deve ser considerado com cautela e apenas como um elemento parcelar da avaliação do doente asmático, uma vez que os sintomas se desenvolvem quando a inflamação brônquica não está controlada e a terapêutica baseada na (má) percepção dos doentes dos seus sintomas poderia levar a um subtratamento da inflamação e da remodelação brônquicas. Esta pobre valorização dos sintomas pelo doente poderá acentuar-se no contexto da asma grave, em que os sintomas são frequentemente diários, com longo tempo de evolução. O registo domiciliário dos sintomas, pelo facto de ser diário, poderia dar uma perspectiva mais precisa dos sintomas no período interobservações, mas estaria também dependente do rigor e da veracidade do registo efectuado e da gestão de expectativas relacionadas com a relação médico-doente. A medição do PEF no domicílio poderia melhorar a percepção da obstrução brônquica; no entanto, a necessidade de adesão a esta medida e de colaboração por parte do doente, a deficiente técnica e o inadequado esforço expiratórios, para além das limitações do próprio dispositivo, podem reduzir a sua utilidade, especialmente em doentes com asma grave. Para além disso, estudos anteriores demonstraram a deficiente correlação do PEF medido no domicílio com o estudo de função ventilatória em laboratório de broncomotricidade em diferentes faixas etárias^{19,20}. Os mesmos factores podem justificar os presentes resultados.

Crescente evidência tem vindo a suportar a utilização do FE_{NO} no acompanhamento de doentes asmáticos, pela sua relação com a inflamação das vias aéreas e pelo seu valor na previsão de exacerbações e avaliação do cumprimento terapêutico²¹. Maior controvérsia surge quando se considera o subgrupo de doentes com asma grave, salientando-se que os

toms in guiding and adjusting maintenance medication, unlike several other authors^{17,18} who feel this element should be handled with care and is just one strand in the evaluation of the asthma patient. The reason for this is that symptoms develop when the bronchial inflammation is not controlled and treatment based on patients' (skewed) perception of their symptoms could lead to inflammation and bronchial remodeling going undertreated. Patients' undervalue of their symptoms could be greater in cases of severe asthma, as symptoms are frequently daily and long-term. Symptom records on a daily basis could give a more precise perspective of symptoms in the period between appointments but also depend on the accuracy of the records and the management of physician-patient relationship expectations. Home PEF measurements could improve perception of bronchial constriction. However, the need for compliance, patient collaboration, sub-optimal technique, inadequate expiratory force and limitations of the equipment could all reduce its usefulness, particularly in severe asthma. Furthermore, earlier studies have shown a deficient correlation in home PEF measurements with lung function studies performed in laboratories in different age groups^{19,20}. The same factors may explain our results.

There has been a growing body of evidence supporting FE_{NO} in monitoring asthma patients due to its relationship with airway inflammation and its power to predict exacerbations and evaluate compliance with treatment²¹. There is more controversy when we consider the severe asthma patient subgroup, in that FE_{NO} values do not allow for differentiation of disease severity²². The relationship of FE_{NO} with eosinophilic inflammation of the airways has been debated in severe asthma²³; nevertheless Berry *et al.*²⁴ showed a correlation between FE_{NO} and eosinophils in the sputum of patients with different asthma severity and Silkoff *et al.*²⁵ showed a relationship between FE_{NO} and the number of eosinophils in bronchial biopsies in the fraction

valores de FE_{NO} não permitem diferenciar a gravidade da doença²². A relação do FE_{NO} com a inflamação eosinofílica nas vias aéreas tem sido debatida na asma grave²³; no entanto, Berry *et al.*²⁴ mostraram uma correlação entre FE_{NO} e eosinófilos no esputo em doentes com asma de diferente gravidade e Silkoff *et al.*²⁵ entre FE_{NO} e o número de eosinófilos em biópsias brônquicas na fracção de asmáticos com doença grave. Estes autores²⁵ sugerem mesmo que o FE_{NO} permite identificar um subgrupo de doentes com inflamação eosinofílica, apesar da corticoterapia, em doentes com asma grave. A utilização do FE_{NO} como orientação terapêutica, nomeadamente no que respeita aos corticóides inalados, baseada na sua relação com a inflamação eosinofílica brônquica, está bem documentada na asma ligeira⁸; no entanto, nesses estudos, os doentes com asma grave foram excluídos. Shannon *et al.*²⁶ mostraram que doentes com asma grave têm maior eosinofilia e neutrofilia no esputo e diferem no padrão de citocinas e quimiocinas nas vias aéreas em relação a doentes com asma moderada. Num estudo de Silvestri *et al.*²⁷, doentes com asma grave apresentaram um aumento nos níveis séricos de TNF- α e IL-8 relativamente a doentes com asma ligeira a moderada e a controlos saudáveis, sugerindo um envolvimento de um perfil de citocinas associadas a neutrófilos nos mecanismos da asma grave. No mesmo estudo, os níveis de FE_{NO} dos doentes com asma grave foram superiores aos dos controlos mas inferiores aos do grupo com asma ligeira a moderada, tendo sido correlacionados com os níveis de TNF- α e o número de neutrófilos circulantes. Dente *et al.*²⁸ identificaram mesmo diferentes padrões de citocinas no esputo de doentes com asma grave com diferentes padrões de apresentação clínica. Para além disso, os valores de referência existentes para o FE_{NO} foram determinados em indivíduos saudáveis ou em asmáticos com doença ligeira a moderada²⁹, sendo necessários valores de referência para a asma grave, provavelmente adaptados aos diferentes fenótipos, para uma interpretação mais adequada da medição do FE_{NO} .

Neste estudo, alguns factores têm que ser tidos em conta na análise dos resultados da medição do FE_{NO} , nomeadamente o consumo de corticóides sistémicos e as elevadas doses de corticóide inalado³⁰ na maioria dos

of asthmatics with severe disease. These authors²⁵ suggest that FE_{NO} allows the identification of a subgroup of patients with eosinophilic inflammation, in spite of steroid therapy, in severe asthma patients. Based on the relationship between FE_{NO} and eosinophilic bronchial inflammation, the use of FE_{NO} as a guide to treatment, particularly to inhaled steroids, is well-documented in mild asthma⁸, but severe asthma patients have been excluded from those studies. Shannon *et al.*²⁶ showed that severe asthma patients have greater eosinophilia and neutrophilia in the sputum and differ from moderate asthma patients in the pattern of cytokines and chemokines in the airways. In the Silvestri *et al.*²⁷ study, severe asthmatics had greater serum levels of TNF- α and IL-8 than patients with mild to moderate asthma and healthy controls, suggesting involvement of a profile of cytokines associated with neutrophils in the mechanism of severe asthma. In the same study, the FE_{NO} levels of severe asthma patients were higher than those of controls but lower than those of the mild to moderate asthma group, and were correlated with the TNF- α levels and number of circulating neutrophils. Dente *et al.*²⁸ have even identified different patterns of cytokines in the sputum of patients with severe asthma with different patterns of clinical presentation. In addition, while existing FE_{NO} reference values were determined for healthy subjects or for mild to moderate asthma patients²⁹, reference values for severe asthma need to be established, probably adapted to the different phenotypes for a more adequate interpretation of FE_{NO} measurements.

In our study, several factors pertaining to analysis of FE_{NO} measurements have to be taken into account, namely the use of systemic corticosteroids and the high doses of inhaled corticosteroids³⁰ in the majority of patients. Other factors that may interfere with the results obtained are variations in body mass index³¹, the seasonal pattern of symptoms in line with allergic sensitisation, the presence of allergic rhinitis and the possible existence

doentes. A variação do índice de massa corporal³¹ e da sazonalidade dos sintomas, de acordo com a sensibilização alérgica, a presença de rinite alérgica e a possível existência de diferentes fenótipos, nomeadamente eosinofílicos *versus* não eosinofílicos, e de polimorfismos genéticos, nomeadamente da óxido nítrico sintetase, são outros factores que podem ter interferido nos resultados obtidos.

Relativamente à relação entre o FE_{NO} e os parâmetros funcionais ventilatórios, estudos de outros autores também não conseguiram estabelecer nenhuma correlação^{32,33}. É certo que o FE_{NO} avalia um componente diferente do estado asmático comparativamente ao estudo funcional ventilatório, isto é, inflamação *versus* obstrução, pelo que a não correspondência é conceptualmente aceitável. Van Veen *et al.*³⁴ encontraram uma correlação entre o óxido nítrico alveolar e medidas de disfunção das pequenas vias aéreas em doentes com asma grave. Na presente amostra, a obstrução brônquica marcada observada pode ter limitado o valor da medição do FE_{NO} e justificar a associação inversa que observámos entre o FE_{NO} e o MEF_{25-75} . Estas observações não permitem, no entanto, excluir a potencial pertinência da sua instituição no acompanhamento individualizado de cada doente ao longo do tempo³⁵.

CONCLUSÕES

A asma grave apresenta particularidades no seio do espectro da doença, desde os mecanismos fisiopatológicos ao impacto na qualidade de vida dos doentes, com elevados custos socioeconómicos, directos e indirectos. A monitorização clínico-terapêutica da asma grave deve, por isso, ser orientada de forma muito electiva nestes doentes. Não havendo um parâmetro ideal e absoluto para avaliar o controlo da asma, é necessário conjugar diferentes parâmetros, designadamente a avaliação dos sintomas, o exame clínico e o estudo funcional ventilatório, nem sempre concordantes, mas que fornecem informações complementares. Os presentes resultados mostram que existem associações significativas entre uma classificação clínica de controlo de asma, quer com o exame objectivo, quer com parâmetros do

of different phenotypes, particularly eosinophilic *versus* non-eosinophilic and genetic polymorphisms, namely of nitric oxide synthase.

Studies by other authors were also unable to establish a correlation between FE_{NO} and lung function^{32, 33}. FE_{NO} assesses a different element of the asthmatic state from the lung function study, that is, inflammation *versus* obstruction, meaning the non-correlation is conceptually acceptable. Van Veen *et al.*³⁴ found a correlation between alveolar nitric oxide and measurements of dysfunction of the small airways in severe asthma patients. In our sample, the marked bronchial obstruction could have limited the value of FE_{NO} measurement and explain the inverse association seen between FE_{NO} and MEF_{25-75} . These observations do not imply, however, that this parameter should be excluded from individualised monitoring of each patient over time³⁵.

CONCLUSIONS

Severe asthma brings about its own particularities, from the pathophysiologic mechanisms to the impact on the patients' quality of life, with disproportionate direct and indirect socio-economic costs. Clinical and therapeutic monitoring of severe asthma should, therefore, be especially accurate in these patients. In the absence of an ideal and absolute parameter to evaluate asthma control, different parameters must be used in conjunction. These are evaluation of symptoms, clinical examination and lung function testing. They do not always agree but provide complementary information. Our results showed significant associations between a clinical classification of asthma control with both the physical examination and the lung function study but not with home PEF measurements or FE_{NO} . The results obtained do not recommend using FE_{NO} as a new monitoring method in severe asthma patients. It should be used carefully when monitoring the individual patient over time.

estudo funcional ventilatório, mas não com a medição domiciliária do PEF nem com FE_{NO} . Os resultados obtidos não permitem recomendar a utilização do FE_{NO} enquanto novo método de monitorização em doentes com asma grave, devendo actualmente ser utilizado criteriosamente na avaliação individualizada de cada doente ao longo do tempo.

Mais estudos são necessários na caracterização dos diferentes fenótipos da asma grave, com vista ao estabelecimento de critérios de diagnóstico e na interpretação da utilidade dos diferentes parâmetros de monitorização da asma e da diferenciação terapêutica nesses subgrupos.

Declaração de potenciais conflitos de interesse: Nenhum declarado.

Further studies are needed to characterise and set diagnostic criteria for the different phenotypes of severe asthma and to define the usefulness of different parameters for asthma monitoring in these subgroups of patients.

Potential conflicts of interest disclosure: None declared.

Correspondência / Correspondence to:

Alexandra Santos

Serviço de Imunoalergologia – Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

e-mail: alexandrafigueirasantos@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ* 2005; 83:548-54.
2. Lungusa.org [homepage on the internet]. American Lung Association ESU, Research and Program Services; 2007. Available from <http://www.lungusa.org>.
3. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19:61-7.
4. Ginasthma.org [homepage on the internet]. Ontario: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA); 2007. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
5. Humbert M, Holgate S, Boulet LP, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007; 62:95-101.
6. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998; 113:272-7.
7. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000; 55:232-4.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
9. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.
10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* 2005; 26:948-68.
11. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:990-5.
12. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:487-94; quiz 95.
13. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:32-9.
14. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470-7.
15. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:426-32.
16. Kips J. Managing a variable disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:485-90.
17. Barnes PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992; 47:408-9.
18. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:490-6.

19. Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. Comparison between peak expiratory flow and FEV(1) measurements on a home spirometer and on a pneumotachograph in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:813-8.
20. Hegewald MJ, Lefor MJ, Jensen RL, Crapo RO, Kritchevsky SB, Haggerty CL, et al. Peak expiratory flow is not a quality indicator for spirometry: peak expiratory flow variability and FEV1 are poorly correlated in an elderly population. *Chest* 2007; 131:1494-9.
21. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61:817-27.
22. Moore WC, Bleeker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405-13.
23. Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000; 55:184-8.
24. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1175-9.
25. 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; 116:1249-55.
26. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, Olivenstein R, Lemiere C, Foley S, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008; 133:420-6.
27. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, et al. High serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1373-81.
28. Dente FL, Carnevali S, Bartoli ML, Cianchetti S, Bacci E, Di Franco A, et al. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:312-20.
29. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433-8.
30. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998; 53:1030-4.
31. Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res* 2007; 8:32.
32. Langley SJ, Goldthorpe S, Custovic A, Woodcock A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:398-404.
33. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473-8.
34. van Veen IH, Sterk PJ, Schot R, Gauw SA, Rabe KF, Bel EH. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:951-6.
35. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:259-62.