

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KASSIA MAHFOUZ YAMAMOTO

AVALIAÇÃO DO ESPESSAMENTO PARIETAL DE VIAS AÉREAS EM
PACIENTES COM ASMA GRAVE DE DIFÍCIL CONTROLE UTILIZANDO
ANÁLISE QUANTITATIVA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO
TÓRAX

CURITIBA

2019

KASSIA MAHFOUZ YAMAMOTO

AVALIAÇÃO DO ESPESSAMENTO PARIETAL DE VIAS AÉREAS EM
PACIENTES COM ASMA GRAVE DE DIFÍCIL CONTROLE UTILIZANDO
ANÁLISE QUANTITATIVA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO
TÓRAX

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção de grau de Mestre, pelo Programa de Pós-
Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato

CURITIBA

2019

Y19 Yamamoto, Kassia Mahfouz

Avaliação do espessamento parietal de vias aéreas em pacientes com asma grave de difícil controle utilizando análise quantitativa por tomografia computadorizada do tórax [recurso eletrônico] / Kassia Mahfouz Yamamoto. – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato

1. Asma. 2. Testes respiratórios. 3. Volume expiratório forçado. 4. Tomografia computadorizada por raio X. I. Escuissato, Dante Luiz. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WF553

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **KASSIA MAHFOUZ YAMAMOTO** intitulada: **AVALIAÇÃO DO ESPESSAMENTO DE VIAS AÉREAS EM PACIENTES COM ASMA GRAVE DE DIFÍCIL CONTROLE UTILIZANDO ANÁLISE QUANTITATIVA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX**, sob orientação do Prof. Dr. DANTE LUIZ ESCUISSATO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 08 de Novembro de 2019.



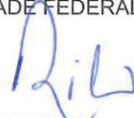
DANTE LUIZ ESCUISSATO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



KARIN MUELLER STORRER

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



CARLOS ANTONIO RIEDI

Avaliador Externo (FACULDADE PEQUENO PRÍNCIPE -)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter concedido saúde e disposição para a execução do trabalho.

À minha família pelo apoio e compreensão desde o período que precedeu o mestrado até o término dele. Marcelo e Heloisa, vocês são fundamentais nos meus dias.

Agradeço a minha mãe, irmã e tia Ceci, pelo apoio incondicional.

Ao Professor Dante Luiz Escuissato, meu orientador, por ter me aceitado como mestranda, pelos conhecimentos e incentivo.

À Professora Lêda Maria Rabelo pela ajuda e incentivo durante toda a pesquisa.

À Clínica DAPI, que disponibilizou gratuitamente o programa de computador para o processamento dos dados da pesquisa.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná que forneceu os dados para a pesquisa, que por muitos anos foi minha segunda casa, fazendo com que me tornasse médica e radiologista.

Aos queridos pacientes que contribuíram compartilhando seus dados e rotinas.

Ao Matheus Rietter e Nicolas Najjar que participaram da coleta de dados.

A Professora Solena Kusma, pela ajuda com a análise dos dados estatísticos.

A Amanda Carvalho Garcia e Valéria Knapp por prontamente esclarecer as dúvidas sobre as normas do programa.

Aos meus amigos e colegas de pós-graduação e de trabalho que auxiliaram no projeto e fora dele.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para este trabalho.

RESUMO

A asma é uma doença crônica respiratória que atinge quase 20% da população de todas as idades, acarretando modificações na qualidade de vida dos indivíduos afetados, de seus familiares e também na economia (familiar e da saúde pública). Avaliações quantitativas por tomografia computadorizada (TC) do tórax têm sido desenvolvidas e estudadas para auxiliar o diagnóstico e monitoramento de tratamento, assim como tem reduzido a quantidade de procedimentos invasivos, como biópsias pulmonares.

Tem-se associado a gravidade do quadro de asma com o remodelamento aéreo e o aumento da espessura da parede brônquica, sendo que este pode ser avaliado pelas técnicas quantitativas de análise de TC do tórax.

Foram analisados dados de espirometria, TC de tórax e teste de controle de asma de pacientes com asma grave de difícil controle (AGDC) e de controles sem doença pulmonar para analisar relações entre esses parâmetros e os dados obtidos por TC pulmonar quantitativa.

Neste estudo, o espessamento parietal das vias aéreas foi identificado por TC quantitativa em pacientes com AGDC, entretanto sem correlação estatística com o controle clínico (ACT) e com o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) nos pacientes estudados.

Palavras-chave: Asma grave. Asma grave refratária. Asma grave de difícil controle. Tomografia computadorizada. Análise quantitativa por tomografia computadorizada. VEF1. Teste de controle da asma. Processo inflamatório.

ABSTRACT

Asthma is a common chronic respiratory disease, affecting almost 20% of the population of all ages. This disease causes damages for the patients, family and public health. Quantitative measurements by computed tomography (CT) have been performed to help diagnosis, monitoring of treatment and have been reduced the number of invasive procedures, such as lung biopsies.

A grown body of literature have associated the severity of asthma with air remodeling and increased bronchial wall thickness, which can be assessed by quantitative CT thorax analysis.

Clinical data, asthma control test, spirometry and chest CT data from patients with severe difficult-to-control asthma (SDCA) and controls without pulmonary disease were analyzed searching for relationships between these parameters and the data obtained by pulmonary CT quantitative.

In the present study, parietal thickening of the airways was identified by quantitative CT in patients with SDCA, however, with no statistical correlation with clinical control (ACT) and forced expiratory volume in one second (FEV1) in the patients studied.

Key words: Severe asthma. Refractory asthma. Difficult to control asthma. Computed tomography. Quantitative analysis by computed tomography. FEV1. Asthma Control Test. Inflammatory process.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Fluxograma de tratamento sugerido pela GINA 2019	50
FIGURA 2.	Seleção automática da via aérea realizada pelo software <i>AW Server</i> da GE	51
FIGURA 3.	Retificação da via aérea para análise	51
FIGURA 4.	Secção axial de TC delineando a parede brônquica	51
FIGURA 5.	Segmentação brônquica com valores de AL	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da dose de corticoesteróide inalatório	53
Tabela 2. Características da população estudada (grupos AGDC e controles)	53
Tabela 3. Comparação entre grupos da área do lúmen e do espessamento parietal médio	54
Tabela 4. Coeficientes de relação avaliando a associação entre resultados do ACT versus área do lúmen e espessamento parietal médio nos indivíduos do grupo asma	55
Tabela 5. Comparação do estudo com outras coortes	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D e 3D	-	Duas e três dimensões
ACT	-	Teste de controle de asma
AL	-	Área do lúmen
EP	-	Espessura parietal média
AGDC	-	Asma grave de difícil controle
ATS/ERS	-	<i>American Thoracic Society / European Respiratory Society</i>
CT	-	<i>Computed tomography</i>
DAPI	-	Diagnóstico Avançado Por Imagem
DPOC	-	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ETS/ATS	-	<i>European Respiratory Society/American Thoracic Society</i>
GINA	-	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
kVp	-	Quilovolt pico
mAs	-	Miliamper por segundo
PACS	-	<i>Picture archiving and communication system</i>
PFE	-	Pico de fluxo expiratório
SDCA	-	<i>Severe difficult-to-control asthma</i>
TC	-	Tomografia computadorizada
TCLE	-	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCQ	-	Tomografia computadorizada quantitativa

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1.	Teste de controle da Asma (ACT)	44
ANEXO 2.	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	46
ANEXO 3.	Parecer de aprovação emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPR	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	HIPÓTESE E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO	13
3	OBJETIVOS	13
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	14
5	REVISÃO DA LITERATURA	14
6	MATERIAL E MÉTODOS	17
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
8	CONSIDERAÇÕES GERAIS	41
9	CONCLUSÕES	42
10	REFERÊNCIAS	43
11	ANEXOS	46
12	FIGURAS	52
13	TABELAS	55

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares que acometem as vias aéreas são muito prevalentes na população mundial, sendo foco de estudos pela sua relevância nas áreas social, econômica e da saúde.

Asma é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, com limitação variável e reversível ao fluxo de ar pelas vias aéreas e hiper-reatividade brônquica (STIRBULOV *et al.*, 2006). Os sintomas típicos são sibilos, dispneia, sensação de opressão torácica e tosse, variando ao longo do tempo, assim como a limitação à expiração. Tal variação se dá devido a fatores desencadeantes, como atividade física, exposição a alérgenos, mudanças no clima e infecções virais respiratórias. A asma é uma doença crônica respiratória que atinge quase 20% da população, abrangendo adultos e crianças, podendo apresentar longos períodos assintomáticos e de exacerbação, que podem oferecer risco de vida (“Global Strategy for Asthma Management and Prevention”, 2019). Estima-se que no mundo sejam 300 milhões de indivíduos com asma e no Brasil cerca de 20 milhões (SOLÉ *et al.*, 2007). A asma é responsável por perda social, causando faltas no trabalho e nos estudos, com redução da qualidade de vida dos pacientes e de seus parentes próximos (AMPON *et al.*, 2005). No ano de 2015, a asma foi motivo de 113.481 internamentos no Brasil (<http://www.datasus.gov.br>).

Até 10% dos asmáticos têm a forma grave da doença, sendo responsáveis por cerca de 50% do gasto total dos recursos destinados a esta doença, com maior uso de serviços de urgência e hospitalizações. Em uma família com baixa renda, o custo de um indivíduo com asma grave chega a 25% da renda familiar, sendo que a recomendação da Organização Mundial de Saúde é de que esse valor não ultrapasse 5% (FRANCO *et al.*, 2009).

Cerca de 3,6% dos asmáticos graves (HEKKING *et al.*, 2014) apresenta difícil controle dos sintomas, caracterizando a forma ainda mais grave da doença e necessitando com maior frequência altas doses de medicações e uso de imunobiológicos para o tratamento. Segundo a European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS), asma grave refratária é definida como aquela que permanece sintomática e com exacerbações, mesmo após a remoção de fatores desencadeantes, com utilização de altas doses de corticoesteroides inalatórios isolados ou em associação a outras classes terapêuticas (ISRAEL; REDDEL, 2017). A tabela 1 mostra a classificação de doses dos corticoesteroides inalatórios.

A gravidade da asma está relacionada à dose necessária de medicamentos para se obter controle, sendo uma característica intrínseca da doença, devendo esta classificação ser realizada após a exclusão de causas de descontrole, como comorbidades e uso incorreto de medicação (COCKCROFT, 2010).

Novos exames e técnicas, como a análise quantitativa dos pulmões por tomografia computadorizada (TC) do tórax, vem sendo desenvolvidos e estudados para auxiliar o diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com doenças pulmonares, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico.

As doenças pulmonares podem ser analisadas pela TC por método qualitativo e quantitativo. A análise qualitativa é realizada pelo médico radiologista experiente, que avalia as alterações do exame, classifica-as e compara com eventuais estudos anteriores disponíveis, objetivando diagnóstico, acompanhamento, avaliação da evolução da doença e resposta ao tratamento. A análise quantitativa por tomografia é realizada por *software* específico, podendo ser baseada na mensuração da densidade, textura, volume, perfusão, ventilação e mecânica do tecido pulmonar. Pode ser realizada a geometria da via aérea para determinar espessamento de suas paredes e aumento do lúmen da via aérea (NEWELL; SIEREN; HOFFMAN, 2013), transformando a análise em números para comparação.

HIPÓTESE E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

Uma das hipóteses testadas é que pacientes com asma grave de difícil controle (AGDC) tenham alterações de dados de TC quantitativa (TCQ) do tórax, especialmente da espessura de vias aéreas em comparação com controles sem doença pulmonar, visto que os estudos apontam para o fato de que os asmáticos apresentam espessura aumentada da parede brônquica. Outra hipótese a ser estudada é que o espessamento da parede da via aérea medido com TCQ desses asmáticos estaria relacionado com a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e com a baixa pontuação no teste de controle de asma (ACT).

A análise quantitativa por TC do tórax vem ganhando espaço no estudo das doenças pulmonares difusas por permitir o controle evolutivo por imagem e reduzir procedimentos invasivos, como a biópsia pulmonar.

OBJETIVOS

Analisar nível de controle da asma pelo ACT e de VEF1 com os de TCQ do tórax (espessamento parietal médio e área do lúmen) de pacientes com AGDC em acompanhamento nos ambulatórios da Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e comparar com os de controles sem doença pulmonar.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, caso-controle de 19 indivíduos com diagnóstico de AGDC, em acompanhamento regular por seis ou mais meses em ambulatórios da Pneumologia do HC-UFPR e que apresentavam espirometria e TC, ambas realizadas com intervalo de, pelo menos, oito semanas de uma exacerbação aguda de asma.

Foram incluídos indivíduos adultos com diagnóstico de AGDC, segundo critérios da ERS/ATS (CHUNG *et al.*, 2014). Foram excluídos pacientes tabagistas ativos e ex-tabagistas, assim como aqueles com diagnósticos de outras doenças respiratórias associadas à asma e prontuários com dados incompletos.

O grupo controle foi composto por 19 indivíduos pareados por idade e gênero, sem histórico de doença respiratória atual ou prévia, tabagismo ou cirurgias pulmonares. Além disso possuíam exames de espirometria e TC de tórax com resultados normais.

REVISÃO DA LITERATURA

O diagnóstico da asma é fundamentado pelos sintomas característicos e confirmado pela demonstração de limitação variável ao fluxo de ar. As provas de função pulmonar avaliam a gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, confirmando o diagnóstico. O termo reversibilidade é utilizado para demonstrar a rápida melhora no VEF1 ou no pico de fluxo expiratório (PFE) após a inalação de um agente beta2-agonista de ação rápida (STIRBULOV *et al.*, 2006).

A espirometria é o método de escolha na determinação da limitação ao fluxo de ar e diagnóstico da asma. Os parâmetros que indicam asma são: obstrução das vias aéreas com redução do VEF1 abaixo de 80% do previsto e de sua relação com a capacidade vital forçada para menos de 75% em adultos e 86% em crianças; obstrução ao fluxo aéreo que melhora ou desaparece com o uso de broncodilatador (aumento do VEF1 de 7% em relação ao valor previsto e de 200 mL em valor absoluto após o uso de broncodilatador) e aumentos no VEF1 superiores a 20% e excedendo 250 mL de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após medicação controladora (STIRBULOV *et al.*, 2006).

Existem poucas informações sobre o controle da asma, a gravidade da doença e os recursos médicos utilizados por asmáticos brasileiros. Em um dos estudos, mostrou-se que o custo direto da asma (utilização de serviços de saúde e medicações) foi o dobro entre pacientes com asma não controlada que entre aqueles sob controle, sendo a falta de controle da asma o maior componente relacionado à utilização dos serviços de saúde. O custo da asma aumenta

com a gravidade da doença, sendo o custo indireto (número de dias perdidos de escola e trabalho) superior no grupo com asma não controlada (SANTOS *et al.*, 2007).

O controle da asma é quantificado pela intensidade com que as manifestações estão suprimidas pelo tratamento e a gravidade se refere à quantidade de medicamento necessária para atingir o controle, sendo uma característica intrínseca da doença, definida pela intensidade do tratamento requerido, enquanto o controle é variável em dias ou semanas (COCKCROFT, 2010).

A classificação da gravidade da asma deve ser feita após a exclusão de fatores desencadeantes (comorbidades não tratadas, uso incorreto do dispositivo inalatório e não adesão ao tratamento). Asma leve é aquela que, para ser bem controlada, necessita de baixa intensidade de tratamento; asma moderada é aquela que necessita de intensidade intermediária; asma grave, de alta intensidade de tratamento (SBPT, 2012).

A *Global Initiative for Asthma* (GINA) fornece um fluxograma de estratificação para tratamento da asma (figura 1). De acordo com a definição da GINA, a asma não controlada tem sintomas frequentes e exacerbações. A asma de difícil tratamento é caracterizada pela asma não controlada apesar das etapas 4 e 5 de tratamento ou que requer este tratamento para se manter controlada e reduzindo o risco de exacerbações. O GINA ressalta que este não é um “paciente difícil”. Em muitos casos a asma de difícil tratamento é devido a fatores modificáveis como técnica inadequada de uso dos dispositivos de inalação, baixa aderência ao tratamento, tabagismo, comorbidades ou diagnóstico incorreto (“Global Strategy for Asthma Management and Prevention”, 2019).

A *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS) define como asma grave refratária aquela que permanece sintomática e com exacerbações mesmo com altas doses de corticoesteroides inalatórios e uma ou mais classes terapêuticas, após a remoção de fatores desencadeantes (ISRAEL; REDDEL, 2017).

Asma leve é bem controlada com as etapas 1 e 2 de tratamento da GINA 2019. Asma moderada é controlada com a etapa 3 de tratamento. A asma grave requer as etapas 4 e 5 de tratamento ou a asma que permanece sem controle mesmo com o tratamento.

O VEF1 da espirometria é reprodutível, sendo a medida isolada mais acurada para estabelecer a gravidade da limitação ao fluxo aéreo e a resposta imediata ao uso de broncodilatador (BISGAARD; BONNELYKKE, 2010).

O ACT (anexo 1) é um questionário pode ser autoaplicável e possui cinco itens que dizem respeito aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeito da asma nas atividades diárias sem a necessidade de medidas de função pulmonar. Esse instrumento é reprodutível, válido, com consistência interna e responsivo às mudanças clínicas (PETRONI *et al.*, 2010). O ACT é

responsivo às intervenções terapêuticas, sendo útil para monitorar o controle da asma ao longo do tempo porque gera uma pontuação que pode ser comparada com outros dados (SBPT, 2012). A pontuação do ACT vai de 5 a 25 (maior é melhor). Pontuações entre 20-25 são classificadas como asma bem controlada, 16-19 como não bem controlada e 5-15 como asma mal controlada. A diferença mínima clinicamente significativa é de 3 pontos (“Global Strategy for Asthma Management and Prevention”, 2019).

Técnicas quantitativas por TC de tórax vêm sendo desenvolvidas nos últimos 30 anos para determinar a gravidade das doenças pulmonares difusas, sua evolução ao longo do tempo e relação com gravidade clínica da doença. As técnicas quantitativas estão melhor descritas na avaliação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas têm ganhado importância na avaliação de outras doenças pulmonares (LYNCH, 2013). A análise quantitativa por TC pode ser usada em estudos longitudinais para determinar progressão do enfisema (LYNCH; NEWELL, 2009) e de outras doenças pulmonares.

A TC do tórax pode auxiliar no diagnóstico de doenças pulmonares e para excluir diagnósticos diferenciais, como na asma, para afastar aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiolite obliterante e síndrome de Churg-Strauss. Na asma, a TC pode apresentar espessamento parietal brônquico, bronquiectasia, impactação de muco, redução da atenuação pulmonar e aprisionamento aéreo (GRENIER, P A; FETITA; BRILLET, 2016). Para a análise de doenças pulmonares como asma, enfisema pulmonar e doenças pulmonares intersticiais, a TC tem demonstrado correlação com a análise anatomopatológica, apresentando extenso e crescente uso no diagnóstico e seguimento desses pacientes. Esse exame tem também refletido na prática clínica, reduzindo significativamente a necessidade de biópsias pulmonares (BARTHOLMAI *et al.*, 2013) e, conseqüentemente procedimentos invasivos e a morbidade por eles causada.

Gupta *et al.* analisaram quantitativamente TC de tórax de pacientes com asma grave, concluindo que o remodelamento das vias aéreas proximais ocorre nestes pacientes e está associada a pior função pulmonar e inflamação neutrofílica da via aérea (GUPTA *et al.*, 2010).

A análise quantitativa por TC pode ser utilizada na prática clínica, auxiliando na identificação do diagnóstico mais provável, na estratificação do prognóstico e na determinação da progressão da doença ou na resposta a terapia (BARTHOLMAI *et al.*, 2013).

Dentre as alterações histológicas da asma estão o espessamento parietal das vias aéreas devido a infiltração de células inflamatórias e alterações estruturais do epitélio e da camada submucosa (BATEMAN *et al.*, 2008) (BRAMAN, 2006). A inflamação das vias aéreas é consistente com a asma, mas ainda não existe uma relação clara entre a gravidade clínica da

asma e a inflamação, pois mesmo pacientes com doença leve apresentam inflamação e remodelamento de vias aéreas (KRAFT; BARNES, 2006) (CUKIC *et al.*, 2012).

Brillet *et al.* estudaram pacientes com asma grave, mostrando alterações morfológicas das vias aéreas como estreitamento luminal (relacionado a obstrução ao fluxo aéreo), espessamento parietal e estenose brônquica focal (BRILLET *et al.*, 2015). GUPTA, *et al.* mostraram que a análise por duas e três dimensões (2D e 3D) do volume da área e do estreitamento luminal deve ser considerada em pacientes com asma grave.

Na asma existe correlação entre espessamento de brônquios subsegmentares e controle clínico da asma já apontado por Brillet em 2016, que correlaciona o espessamento parietal como provável consequência do remodelamento de vias aéreas e modificações estruturais na asma crônica mal controlada (GRENIER, PHILIPPE A; FETITA; BRILLET, 2016).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal, com grupo controle de 19 pacientes com diagnóstico de AGDC. Os critérios de inclusão para o grupo AGDC são: pacientes em acompanhamento regular no serviço de pneumologia do HC-UFPR por pelo menos seis meses, ter 18 anos ou mais, estar em uso de corticóide inalatório (budesonida) em dose alta, ter exame de TC de tórax já realizado no HC-UFPR dentro das especificações técnicas exigidas pelo *software*, abaixo descritas para pós-processamento, concordar com a pesquisa e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Como critérios de exclusão do grupo asma, foram estabelecidos: pacientes com exames de TC de tórax realizados anteriormente ao ano de 2013 (exames com espessura de corte fora da especificação técnica do *software*); exames de TC de tórax que estejam com qualidade técnica duvidosa ou inadequada, que possam prejudicar a análise, como inspiração inadequada, artefatos de movimento, de endurecimento do feixe e eventuais outros problemas técnicos. Por ser uma amostragem de conveniência, não foram realizados cálculos amostrais.

O *software* necessita de cortes com espessura padrão de até 1,75 mm, sem artefatos de movimento, com inclusão de todas as porções pulmonares, com volume utilizando filtro para partes moles.

Os dados foram coletados dos prontuários entre fevereiro e dezembro de 2017, de 34 pacientes diagnosticados com AGDC (2,9% de todos os pacientes acompanhados no ambulatório). Destes, 15 foram excluídos devido a dados incompletos, histórico de tabagismo e outras doenças pulmonares associadas a asma.

Os pacientes do grupo controle seguiram os mesmos critérios de inclusão (exceto pelo uso de corticóide inalatório e do diagnóstico de AGDC) e de exclusão acima descritos, sendo selecionados conforme a execução de exames de espirometria no setor responsável. Foi verificado se os controles tinham exames de TC de tórax nas especificações técnicas e se sim, selecionados. Algumas das características dos grupos asma e controle estão descritas na tabela 2.

Os participantes do grupo controle também assinaram o TCLE (anexo 2) para a participação da pesquisa. Dados clínicos, laboratoriais e de VEF1 foram obtidos dos prontuários dos pacientes; dados tomográficos foram extraídos dos exames de TC do tórax arquivados no PACS (*picture archiving and communication system*) do serviço de radiologia.

Os dados de controle da asma foram representados pelo questionário ACT (YILMAZ *et al.*, 2006), validado para o português (PETRONI *et al.*, 2010), respondido pelo paciente fora do período de exacerbação (pelo menos quatro semanas de intervalo), sendo considerado menor que 20 pontos o não controle da asma.

A espirometria com prova broncodilatadora foi realizada pelos critérios ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) 2005, valores previstos Pereira 2008 – Brazil, no equipamento *Collins – Gold Standard Modular Pulmonary Function Testing System*.

Os exames de TC foram realizados sem o uso de broncodilator ou de meio de contraste endovenoso, exceto por um paciente do grupo asma, sendo que o uso de contraste não interferiu no processamento das imagens para análise quantitativa.

Foram utilizadas imagens de TC do tórax, com aquisições volumétricas, em inspiração plena, com técnica padronizada. O aparelho de TC foi o *Aquilion* de 64 canais fabricado por *Toshiba Medical Systems*, Japão. A técnica utilizada foi de diferença de potencial de 120 kVp, com mAs efetivo de 182, *slice collimation* de 32 mm (0,5 mm x 64 cortes), *slice increment* com *pitch factor* de 0,828. Técnicas de reconstrução de alta resolução foram implementadas para obter cortes finos (1 mm) e contíguos com a finalidade de obter *voxels* de quase-isotropia. As imagens foram reconstruídas usando algoritmos de reconstrução. Os exames foram avaliados quanto à presença de artefatos de movimento, à inclusão de todas as porções pulmonares, quanto a alterações pulmonares, pleurais e mediastinais, bem como as medidas subjetivas de adequação de inspiração. *Scanners* foram calibrados em uma base semanal para manter a consistência interna, enquanto as varreduras mensais foram coletadas em um simulador padrão para controlar e verificar a consistência das medições de atenuação da TC.

Os arquivos de TC de tórax foram encaminhados à clínica Diagnóstico Avançado por Imagem (DAPI) para serem pós-processadas pelo *software* AW Server da *General Electric* (GE), Estados Unidos da América.

Iniciando-se o pós-processamento dos exames de TC no *software*, o primeiro passo é a segmentação automática das vias aéreas. Depois, é escolhido um brônquio (preferencialmente do lobo superior direito, para minimizar eventuais artefatos de movimento cardíaco, assim como realizado em pesquisas já publicadas (BRILLET *et al.*, 2013) (Figura 2). Escolhido o brônquio, o aparelho seleciona apenas a imagem deste brônquio para análise, fazendo uma reconstrução para retificação do mesmo (Figura 3). A partir deste ponto, é possível escolher os parâmetros a serem analisados, como espessura parietal média, área do lúmen, diâmetro do lúmen, quociente da área parietal e área parietal (Figuras 4 e 5). Por fim, cada um dos brônquios de primeira, segunda, terceira, quarta e quinta gerações são analisados para cada parâmetro. Foram escaneados os brônquios até a quinta geração em 15 pacientes do grupo asma e 10 do grupo controle. As TCs apresentavam cortes em expiração, mas fora dos parâmetros de espessura e filtros requeridos pelo *software*, impedindo seu uso para análise quantitativa no trabalho.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPR (CAAE: 57790016.3.0000.0096 – Anexo 3).

Os dados obtidos foram computados em tabelas de *Excel* e analisados, buscando relações entre os dados de espirometria (VEF1) com os de análise quantitativa e correlação das informações com a literatura atual.

A comparação das variáveis quantitativas entre os grupos foram obtidas com teste T de Student para amostras independentes. Para variáveis categóricas, as comparações foram obtidas utilizando teste exato de Fisher. A normalidade das variáveis quantitativas foram avaliadas com teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados de variáveis sem distribuição normal tiveram transformação logarítmica. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística. Os dados foram analisados utilizando STADA/SE, v.14.1 (StataCorpLP, USA). Os dados obtidos estão expostos nas tabelas 3 e 4.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo segue a versão do artigo submetido a revista LUNG.

Lung

USE OF THORACIC QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY AS AN EVALUATION TOOL IN A GROUP OF PATIENTS WITH SEVERE REFRACTORY ASTHMA

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	USE OF THORACIC QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY AS AN EVALUATION TOOL IN A GROUP OF PATIENTS WITH SEVERE REFRACTORY ASTHMA
Article Type:	Original Research
Keywords:	Asthma; Spirometry; X-Ray; CT Scan; Retrospective Studies; Case-Control Studies
Corresponding Author:	Lêda Maria Rabelo Universidade Federal do Parana Setor de Ciencias da Saude Curitiba, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Parana Setor de Ciencias da Saude
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Lêda Maria Rabelo
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Lêda Maria Rabelo Kassia Mahfouz Matheus FRQ Ferreira Nicolas M Najjar Caroline S Sokoloski Dante L Escuissato
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: Asthma is one of the most prevalent chronic diseases worldwide. Although only 3.6% of the patients with asthma have severe refractory asthma, this form of the disease is associated with high costs and a substantial negative impact on the quality of life of the patients, who remain symptomatic and have exacerbations and loss of pulmonary function even after therapeutic optimization. The aim of this study was to correlate airway-wall thickness with pulmonary function (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) and asthma control test (ACT) results in a group with severe refractory asthma.</p> <p>Methods: Retrospective, case-control, and observational study. We analyzed clinical, tomographic, and pulmonary function data of 19 adult patients with no history of smoking and diagnosed with severe refractory asthma and 19 patients from a control group with normal spirometry and CT findings, without respiratory disease or history of smoking. Airway-wall thickness measurements were obtained from the first- to fifth-generation bronchi and measurements were correlated with the FEV₁ percentage and ACT results.</p> <p>Results: Airway-wall thickness in the asthma group was only more pronounced in fourth-generation bronchi ($p = 0.039$). No correlation was observed between airway-wall thickness and FEV₁, or between airway-wall thickness and asthma control assessed by the ACT.</p> <p>Conclusion: Airway-wall thickness observed on thoracic CT in patients with severe asthma had no correlation with FEV₁ and ACT in this study, but represents a</p>

	tomographic sign of disease severity and is useful in identifying this specific population of individuals with asthma.
Suggested Reviewers:	Mario Castro, MD Professor, Washington University School of Medicine in St. Louis castrom@wustl.edu
	Bruno Hochegger, MD Professor, Federal University of Porto Alegre brunoho@ufcspa.edu.br
	Klaus Irion, MD Professor, Manchester University NHS Foundation Trust klaus.irion@cmft.nhs.uk
	Sally E Wenzel, MD Professor, University of Pittsburgh SWENZEL@pitt.edu

Word and Figure counts

1 Body of the manuscript: 2321

2 Abstract: 243

3 Number of Tables: 4

4 Number of Figures: 1

5
6
7
8
9
10
11 **USE OF THORACIC QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY AS AN EVALUATION TOOL**
12 **IN A GROUP OF PATIENTS WITH SEVERE REFRACTORY ASTHMA**

13
14
15
16 Lêda M Rabelo, MD¹; Kassia Mahfouz, MD²; Matheus FRQ Ferreira³; Nicolas M Najar⁴; Caroline S Sokoloski,
17 MD⁵; Dante L Escuissato, MD⁶

18
19
20
21
22 ¹ Universidade Federal do Paraná. ledamrabelo2@gmail.com; ² Universidade Federal do Paraná,
23 kassiamfz@gmail.com; ³ Universidade Federal do Paraná. matheus-rietter@hotmail.com; ⁴ Universidade
24 Federal do Paraná. nicolasmnajar@outlook.com; ⁵ Universidade Federal do Paraná.
25 carol.sokoloski@gmail.com; ⁶ Universidade Federal do Paraná. dante.escuissato@gmail.com.

SHORT TITLE

26
27
28
29
30
31 Quantitative CT in severe refractory asthma

CORRESPONDING AUTHOR

32
33
34
35
36 Lêda M Rabelo

37
38 Address: R. Gen. Carneiro, 181 - Alto da Glória, Curitiba - PR, 80060-900

39
40 E-mail address: ledamrabelo2@gmail.com
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ABSTRACT

1
2 **Purpose:** Asthma is one of the most prevalent chronic diseases worldwide. Although only 3.6% of the patients
3 with asthma have severe refractory asthma, this form of the disease is associated with high costs and a
4 substantial negative impact on the quality of life of the patients, who remain symptomatic and have
5 exacerbations and loss of pulmonary function even after therapeutic optimization. The aim of this study was to
6 correlate airway-wall thickness with pulmonary function (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) and
7 asthma control test (ACT) results in a group with severe refractory asthma.
8
9

10 **Methods:** Retrospective, case-control, and observational study. We analyzed clinical, tomographic, and
11 pulmonary function data of 19 adult patients with no history of smoking and diagnosed with severe refractory
12 asthma and 19 patients from a control group with normal spirometry and CT findings, without respiratory
13 disease or history of smoking. Airway-wall thickness measurements were obtained from the first- to fifth-
14 generation bronchi and measurements were correlated with the FEV₁ percentage and ACT results.
15
16

17 **Results:** Airway-wall thickness in the asthma group was only more pronounced in fourth-generation bronchi (p
18 = 0.039). No correlation was observed between airway-wall thickness and FEV₁, or between airway-wall
19 thickness and asthma control assessed by the ACT.
20
21

22 **Conclusion:** Airway-wall thickness observed on thoracic CT in patients with severe asthma had no correlation
23 with FEV₁ and ACT in this study, but represents a tomographic sign of disease severity and is useful in
24 identifying this specific population of individuals with asthma.
25
26
27
28
29

30 **Keywords:** Asthma; Spirometry; X-Ray; CT Scan; Retrospective Studies; Case-Control Studies
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

INTRODUCTION

1 Asthma is one of the most prevalent chronic diseases, currently affecting about 339 million
2 individuals worldwide[1-3]. A small proportion of the individuals with asthma, estimated at 3 to 10%, presents a
3 severe form of the disease [4]. In "real-life" studies conducted in Sweden [5] and Israel [6], the estimated
4 prevalence of severe asthma was 13.2-36.2% and 4.6%, respectively.
5
6

7
8
9
10 Patients with severe asthma use up to six times more resources than those with mild and moderate
11 asthma, accounting for 60% of the total costs with the disease [7].
12

13
14 In a Dutch population study, only 3.6% of the patients with asthma had severe refractory asthma [8].
15 According to the 2014 criteria of severe asthma by the European Respiratory Society/American Thoracic
16 Society (ERS/ATS) [4], severe refractory asthma is defined as severe asthma that remains symptomatic and
17 have exacerbations even with high doses of inhaled corticosteroids associated with one or more therapeutic
18 classes, after removal of the main factors for uncontrolled disease [9].
19
20

21
22 In addition to costs, severe refractory asthma imposes a substantial negative impact on the quality of
23 life of the patients, who remain symptomatic and with exacerbations and loss of pulmonary function even after
24 therapeutic optimization [3,4,9]. This population also suffers from the side effects of the medications, has a high
25 mortality rate, and is affected by profoundly negative psychological, physical, and social consequences[10].
26
27

28
29 Severe asthma is a heterogeneous disease in terms of clinical characteristics (phenotype) and
30 pathophysiological mechanisms (endotype); consequently, therapeutic outcomes differ for each disease
31 subgroup[11].
32
33

34
35 Several biomarkers and assessment tools have been used to understand better and classify severe
36 asthma phenotypes, of which the most important is measurement of eosinophils in serum and induced
37 sputum[12], periostin [13], fractional exhaled nitric oxide [14], lung biopsy [15], and thoracic quantitative
38 computed tomography (QCT) [16-18].
39
40

41
42 Many of these markers are not available routinely for evaluation of these patients, both due to cost
43 and accessibility to the method. In this context, thoracic computed tomography (CT) stands out as a tool to
44 evaluate severe asthma due to its low invasiveness and increased accessibility.
45
46

47
48 QCT provides a detailed assessment of the bronchial tree and vessels and pulmonary parenchyma.
49 The method is not too invasive, and technological improvements have allowed faster image acquisition and,
50 consequently, lower radiation exposure [17]. In addition, QCT is the only widely available imaging modality
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 that has been studied and correlated with phenotypes, pathophysiology, and therapeutic response in patients with
2 asthma [16-18].

3
4 The purpose of this study was to evaluate patients with severe refractory asthma using thoracic QCT,
5 comparing the findings of airway-wall thickness measurements with those of a control population of individuals
6 without respiratory disease, and to correlate these findings with pulmonary function test (forced expiratory
7 volume in 1 second, FEV₁) and level of asthma control according to the asthma control test (ACT).
8
9

10 11 12 13 **MATERIAL AND METHODS**

14 Retrospective, case-control, and observational study carried out with 19 patients diagnosed with severe
15 refractory asthma, undergoing regular follow-up at a pulmonology unit.
16
17

18 Clinical, laboratory, and pulmonary function data were obtained from the patients' records.
19
20 Tomographic data were extracted from thoracic QCT scan files from the picture archiving and communication
21 system (PACS) at the radiology department.
22
23

24 The study included adult patients with a diagnosis of severe refractory asthma according to the
25 ERS/ATS criteria[4], undergoing follow-up for at least 6 months in the asthma outpatient clinic, and with
26 spirometry and CT examinations, both performed at least 8 weeks apart from an acute asthma exacerbation.
27
28

29 We excluded active and former smokers and individuals with a diagnosis of other respiratory diseases
30 associated with asthma or with incomplete medical records.
31
32

33 Data related to asthma control were obtained with the ACT [19], which was filled out by the patient
34 outside a period of exacerbation. A score below 20 points was defined as uncontrolled asthma.
35
36

37 The control group comprised 19 patients matched with those in the asthma group by age and gender,
38 with no history of smoking or pulmonary surgery, without clinical evidence of current or previous respiratory
39 disease, and with normal spirometry and CT results.
40
41

42 Spirometry with a bronchodilation test was performed according to the ERS/ATS 2005 criteria and
43 values predicted by Pereira 2008- Brazil[20], using the equipment Collins Gold Standard Modular Pulmonary
44 Function Testing System (Collins Medical, Braintree, MA, USA).
45
46

47 CT scans were obtained without contrast, except for one of the scans in the asthma group, in which
48 the use of contrast did not interfere with the processing of the images for quantitative analysis. All CT scans
49 were evaluated by two experienced radiologists (Authors 2 and 3, with 30 and 5 years of work experience,
50 respectively) specialized in thoracic radiology.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 We used thoracic CT images with volumetric acquisition during deep inspiration, following a
2 standardized technique. The images were obtained with a 64-channel CT scanner (Aquilion, Toshiba Medical
3 Systems, Japan) with a potential difference of 120 kVp, effective mAs of 182, slice collimation of 32 mm (0.5
4 mm x 64 slices), and slice increment with a pitch factor of 0.828.
5
6

7
8 High-resolution reconstruction techniques were implemented to obtain thin and contiguous slices for
9 the purpose of yielding quasi-isotropic voxels. The images were processed with reconstruction algorithms for
10 lung and soft parts.
11
12

13 The scans were evaluated for the presence of movement artifacts, inclusion of all pulmonary portions,
14 and detection of lung, pleural and mediastinal abnormalities, as well as for subjective measures of inspiration
15 adequacy. The scanners were calibrated on a weekly basis to maintain internal consistency, while monthly scans
16 were collected in a standard simulator to monitor and verify the consistency of CT attenuation measurements.
17
18
19
20
21

22 Thoracic CT images were quantitatively processed by software in an AW Server workstation
23 (General Electric Medical Systems, USA). Automated lung segmentation and airway reconstruction were
24 performed with the selection of the bronchi of the upper lobe of the right lung, as in previously published
25 studies, in order to avoid cardiac movement artifacts [21] (Figure 1).
26
27
28
29

30 The measurements included the thickness of the bronchial walls and lumen area in first- to fifth-
31 generation bronchi. Measurement of bronchi more distant than fifth-generation ones was limited by the image
32 resolution of the equipment; even in images from fifth-generation bronchi, we were only able to obtain
33 measurements from 15 patients in the asthma group and 10 patients in the control group.
34
35
36
37

38 The CT scans were obtained with a minimum interval of 4 weeks from an acute asthma exacerbation,
39 and the patients were instructed not to use bronchodilators before the examination.
40
41

42 The patients in the asthma group underwent tests for better phenotype characterization, including
43 complete blood count, total IgE (turbidimetry, IU/mL) and skin prick test for reactivity to aeroallergens
44 (Immunotech). (Annex 2: Data from the severe asthma group.)
45
46
47
48
49
50
51

52 *Statistical analysis*

53 The results obtained in the study were described using mean, median, minimum, maximum, and
54 standard deviation values (quantitative variables) or frequency and percentage values (categorical variables).
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

1 Comparison of two groups in relation to quantitative variables was obtained
2 with Student's *t* test for independent samples. For categorical variables, comparisons were obtained using
3 Fisher's exact test. The normality condition of the quantitative variables was evaluated with the Kolmogorov-
4 Smirnov test. The normality condition of the quantitative variables was evaluated with the Kolmogorov-
5 Smirnov test. Data from variables without normal distribution were log transformed.
6

7
8 P values < 0.05 indicated statistical significance.
9

10 The data were analyzed using Stata/SE, v.14.1 (StataCorpLP, USA).
11
12

13
14 This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The ethics and
15 research committee of the Hospital de Clínicas at Universidade Federal do Paraná approved the protocol
16 (#2.1.468.154), and written informed consent was obtained from all patients.
17
18
19
20
21

22 RESULTS

23
24 Data were collected between February and December 2017 from a population of 34 patients
25 diagnosed with severe refractory asthma (2.9% of all patients with asthma seen at the asthma outpatient clinic at
26 the study site). Of these, 15 were excluded due to incomplete tests, previous history of smoking, or other
27 pulmonary disease associated with asthma.
28
29
30

31
32 The mean age was 47.8 years (26.0 – 76.0 years), and 78.9% (15 patients) were female (Table 1).
33 Eighteen patients had childhood-onset asthma, while in a 52-year-old patient, the disease had started 10 years
34 before. Of the 19 patients included in the study, nine had a positive skin prick test reactivity to
35 aeroallergen (Appendix 1 and 2: Data of the participants in the severe asthma group).
36
37
38

39
40 On spirometry, the mean post-bronchodilator FEV₁ was 1.58 L and the relative FEV₁ was 56.8% (33
41 – 89%) (Table 1). All patients with asthma were medicated according to treatment steps 4 and 5 of the Global
42 Initiative for Asthma (GINA) 2017 guide [2]. Nine patients were using omalizumab (a monoclonal anti-IgE
43 antibody).
44
45
46
47

48
49 The ACT, filled out only by the patients in the asthma group, showed that 13 patients (72.2%) had an
50 ACT score below 20 points, characterizing uncontrolled disease at the time of the test application.
51

52
53 In the control group, the sample comprised 19 patients with a mean age of 48.1 years and sex
54 distribution of 3 men to 16 women (Table 1). All patients were following up at outpatient clinics of other
55 specialties in the same hospital, had no history of smoking, or current or previous lung disease, and had normal
56 thoracic CT and spirometry results.
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 In the pulmonary function test, three patients did not perform the bronchodilator test, and the mean
2 pre-bronchodilator FEV₁ was 2.87 (103.4%). (Appendix 3: Data from the participants in the control group.)
3

4 The statistical analysis of both groups showed no relationship of the luminal area between the two
5 groups. Compared with the control group, the airway-wall thickness in the asthma group was only more
6 pronounced in fourth-generation bronchi (Table 2).
7
8
9

10 DISCUSSION

11 Airway-wall thickening is a common feature of severe asthma and represents a remodeling of the
12 bronchi due to hypertrophy and hyperplasia of the muscle layer, hypertrophy of mucous glands, thickening of
13 the reticular basement membrane, unregulated deposition of extracellular matrix, and increase in the number of
14 vessels in the basal membrane [22].
15
16
17
18
19
20
21

22 The representation of this bronchial remodeling can be evaluated by thoracic QCT, a previously
23 validated method [23], and correlated with pulmonary function [24] and anatomopathological aspects of severe
24 asthma [25]. Therefore, the airway-wall thickening seen on QCT can demonstrate the aggressiveness of the
25 chronic inflammatory process (eosinophilic or not) in asthma [16].
26
27
28
29

30 Machado *et al.*, in 2009, demonstrated a relationship between tomographic findings in patients with
31 asthma and correlated these findings with disease severity and duration [24]. However, studies have shown that
32 airway remodeling may already be present early (even in childhood) in patients with severe asthma, suggesting
33 to be a characteristic of a specific group of patients with asthma [26].
34
35
36
37

38 With the emergence of new therapies for severe asthma, thoracic QCT has been used to assess the
39 therapeutic response to immunobiologicals. Haldaret *al.* have demonstrated a reduction in the mean airway-wall
40 thickness measured by QCT in a group of 26 patients with severe refractory asthma after 12 months of
41 mepolizumab when compared with a control group [27].
42
43
44
45

46 In the present study, we observed no correlation between airway-wall thickness and FEV₁
47 measurements, which was previously demonstrated by Carr *et al.* [23] in 1998. It is possible that the
48 discrepancy between the results of our study and those of the Carr *et al.* could be due to a more homogeneous
49 sample in our study (which included only patients with refractory asthma and nonsmokers) and a more
50 heterogeneous sample in the study of those authors.
51
52
53
54
55

56 One of the explanations for lack of correlation between airway-wall thickness and FEV₁ percentage
57 could be the fact that FEV₁ is not a good isolated marker of severity in populations of patients with severe
58
59
60
61
62
63
64
65

1 asthma. There is much clinical-functional discrepancy in this population [27]; data regarding limitations in daily
2 activities, sleep disruption due to asthma symptoms, as well as frequency of exacerbations are more useful in
3 assessing this specific group of patients with asthma. This has been confirmed in studies with new therapies for
4 severe asthma, which have included outcomes like frequency of exacerbations, reduction of systemic
5 corticosteroid dose, and improvement in quality of life. FEV₁ measurements rarely change, even with
6 improvement of other outcomes [28].
7
8
9
10

11 We found no correlation between the level of asthma control (ACT) and airway-wall thickness ($p = 0.31$).
12 The use of another asthma control measuring tool, like the asthma control questionnaire (ACQ) [29-31] should
13 be evaluated in the future to prove such correlation, if it exists.
14
15
16

17 The population of our study comprised adult patients with severe refractory asthma who were
18 nonsmokers and had long disease duration. Even with a small cohort, we observed many similarities with
19 previously studied cohorts; however, our patients appeared to have greater loss of pulmonary function (mean
20 FEV₁ percentage of 58.1%) and stronger recommendation for the use of immunobiologics (9 patients were on
21 omalizumab).
22
23
24
25
26
27

28 Compared with our study, the U-BIOPRED [32] cohort, which included 311 individuals with severe
29 asthma (47 ex-smokers) from 11 European countries and 16 centers, had a similar predominance of females
30 (66%), and mean age (51 years); however, the mean FEV₁ (67%) in the U-BIOPRED cohort was higher than
31 that found in our population.
32
33
34
35

36 The North American cohort TENOR II[33], with a follow-up of 10 years and 59 centers involved,
37 evaluated 341 individuals with severe or difficult-to-treat asthma, of whom 65% were women and 24% were
38 regular smokers, with a mean percent predicted FEV₁ of 73%. Only 11% of the participants used omalizumab,
39 and the same percentage used continuous systemic corticosteroids.
40
41
42
43

44 In conclusion, airway-wall thickening was identified by thoracic QCT in patients with severe asthma,
45 compared with the control group, but showed no correlation with FEV₁ percentage or asthma control by the
46 ACT.
47
48
49

50 The presence of airway-wall thickening in patients with asthma should always be taken into account
51 since it indicates the occurrence of bronchial remodeling. This evidence of disease severity becomes even more
52 important in the assessment of patients who are poor perceivers of asthma symptoms and in the identification of
53 children and adolescents with severe asthma (early remodeling).
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Conclusions

1 The results of our study showed that airway-wall thickness observed on thoracic CT in patients with
2 severe asthma had no correlation with FEV₁ and ACT in this study but represents a tomographic sign of disease
3 severity and is useful in identifying this specific population of individuals with asthma.
4
5
6
7
8
9

AUTHORS CONTRIBUTIONS

10
11
12
13
14
15 L.M.R. designed the study and wrote/approved the final version of the manuscript; K.M. performed the
16 radiographic measures, contributed with the writing of the methodology and results sections of the manuscript,
17 and approved the final version of the manuscript; M.F.R.Q.F. collected the data and approved the final version of
18 the manuscript; N.M.N. collected the data and approved the final version of the manuscript; C.S.S. collected the
19 data and approved the final version of the manuscript; D.L.E. designed the study, performed the radiographic
20 measures and the statistical analysis, and approved the final version of the manuscript.
21
22
23
24
25
26
27
28

FUNDING

29
30
31 This study was conducted without financial support.
32
33
34

CONFLICT OF INTEREST

35
36
37 The authors declare that they have no conflict of interest.
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

REFERENCES

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P (2004) The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59 (5):469-478. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
2. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention online appendix.
3. Network GA The Global Asthma Report 2018.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanaz P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG (2014) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43 (2):343-373. doi:10.1183/09031936.00202013
5. Mincheva R, Ekerljung L, Bossios A, Lundback B, Lotvall J (2018) High prevalence of severe asthma in a large random population study. *J Allergy Clin Immunol* 141 (6):2256-2264 e2252. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.047
6. Varsano S, Segev D, Shitrit D (2017) Severe and non-severe asthma in the community: A large electronic database analysis. *Respir Med* 123:131-139. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.017
7. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, Fitzgerald JM (2010) Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J* 17 (2):74-80. doi:10.1155/2010/361071
8. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH (2015) The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 135 (4):896-902. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.042
9. Israel E, Reddel HK (2017) Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 377 (10):965-976. doi:10.1056/NEJMr1608969
10. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wagener AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH, Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium CG (2011) Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 66 (10):910-917. doi:10.1136/thx.2010.153643
11. Wenzel S (2012) Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 42 (5):650-658. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x

12. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, Bel EH, Bossuyt PM (2015) Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 3 (4):290-300. doi:10.1016/S2213-2600(15)00050-8
13. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, Shikotra A, Carter R, Audusseau S, Hamid Q, Bradding P, Fahy JV, Woodruff PG, Harris JM, Arron JR, Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma Study G (2012) Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 130 (3):647-654 e610. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.025
14. Petsky HL, Kew KM, Chang AB (2016) Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011439. doi:10.1002/14651858.CD011439.pub2
15. Wilson SJ, Ward JA, Sousa AR, Corfield J, Bansal AT, De Meulder B, Lefaudeux D, Auffray C, Loza MJ, Baribaud F, Fitch N, Sterk PJ, Chung KF, Gibeon D, Sun K, Guo YK, Adcock I, Djukanovic R, Dahlen B, Chanez P, Shaw D, Krug N, Hohlfeld J, Sandstrom T, Howarth PH, Group UBS (2016) Severe asthma exists despite suppressed tissue inflammation: findings of the U-BIOPRED study. *Eur Respir J* 48 (5):1307-1319. doi:10.1183/13993003.01129-2016
16. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, Cook-Granroth J, Tarsi J, Zheng J, Schechtman KB, Ramkumar TP, Cochran R, Xueping E, Christie C, Newell J, Fain S, Altes TA, Castro M (2008) Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 134 (6):1183-1191. doi:10.1378/chest.07-2779
17. Castro M, Fain SB, Hoffman EA, Gierada DS, Erzurum SC, Wenzel S, National Heart L, Blood Institute's Severe Asthma Research P (2011) Lung imaging in asthmatic patients: the picture is clearer. *J Allergy Clin Immunol* 128 (3):467-478. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.051
18. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T (2000) Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (4 Pt 1):1518-1523. doi:10.1164/ajrccm.162.4.9909044
19. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB (2004) Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 113 (1):59-65. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.008
20. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC (2007) New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 33 (4):397-406. doi:10.1590/s1806-37132007000400008

21. Brillet PY, Grenier PA, Fetita CI, Beigelman-Aubry C, Ould-Hmeidi Y, Ortner M, Nachbaur G, Adamek L, Chanez P (2013) Relationship between the airway wall area and asthma control score in moderate persistent asthma. *Eur Radiol* 23 (6):1594-1602. doi:10.1007/s00330-012-2743-4
22. Holgate ST (2007) Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 120 (6):1233-1244; quiz 1245-1236. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.025
23. Carr DH, Hibon S, Rubens M, Chung KF (1998) Peripheral airways obstruction on high-resolution computed tomography in chronic severe asthma. *Respir Med* 92 (3):448-453
24. Trejo Bittar HE, Yousem SA, Wenzel SE (2015) Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol* 10:511-545. doi:10.1146/annurev-pathol-012414-040343
25. Machado D, Pereira C, Teixeira L, Canelas A, Tavares B, Loureiro G, Calado G, Ribeiro C, Chieira C (2009) Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 41 (5):139-145
26. Yilmaz S, Ekici A, Ekici M, Keles H (2006) High-resolution computed tomography findings in elderly patients with asthma. *Eur J Radiol* 59 (2):238-243. doi:10.1016/j.ejrad.2006.03.004
27. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID (2009) Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 360 (10):973-984. doi:10.1056/NEJMoa0808991
28. Manka LA, Wechsler ME (2018) Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (4):406-413. doi:10.1016/j.anai.2018.07.033
29. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR (1999) Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 115 (5):1265-1270. doi:10.1378/chest.115.5.1265
30. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM (2004) Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J* 23 (2):287-291
31. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999) Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 14 (4):902-907
32. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, Pandis I, Bansal AT, Bel EH, Auffray C, Compton CH, Bisgaard H, Bucchioni E, Caruso M, Chanez P, Dahlen B, Dahlen SE, Dyson K, Frey U, Geiser T, Gerhardsson de Verdier M, Gibeon D, Guo YK, Hashimoto S, Hedlin G, Jeyasingham E, Hekking PP, Higenbottam T, Horvath I, Knox AJ, Krug N, Erpenbeck VJ, Larsson LX, Lazarinis N, Matthews JG, Middelveld R, Montuschi P, Musial J, Myles D, Pahus L, Sandstrom T, Seibold W, Singer F, Strandberg K,

1 Vestbo J, Vissing N, von Garnier C, Adcock IM, Wagers S, Rowe A, Howarth P, Wagener AH, Djukanovic R,
2 Sterk PJ, Chung KF, Group UBS (2015) Clinical and inflammatory characteristics of the European U-
3 BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 46 (5):1308-1321. doi:10.1183/13993003.00779-2015
4
5 33. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, Foreman AJ, Szeffler SJ, Zeiger RS,
6 Epidemiology, Natural History of Asthma O, Treatment Regimens Study G (2018) More than a decade follow-
7 up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma:
8 Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol* 141 (5):1590-1597 e1599.
9 doi:10.1016/j.jaci.2017.07.014
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

TABLES

Table 1. Characteristics of the population.

	Asthma (n = 19)	Control (n = 19)	P value*
Men/Women	4/15	3/16	1
Mean Age, years	47.8 (26-76)	48.1 (21-74)	0.966
Mean FEV ₁ percentage, predicted	56.8 (33 – 89)	103.4 (82 – 141)	<0.001

* Fisher's exact test or Student's *t* test for independent samples, $p < 0.05$

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 2. Between-group comparison of luminal area and wall thickness.

Variable	Group	N	Mean	Minimum	Maximum	Standard deviation	p*
Luminal area - third generation	Asthma	19	17.3	2.2	57.6	13.2	0.370
	Control	19	17.9	5.4	33.8	8.1	
Luminal area - fourth generation	Asthma	19	7.43	0.7	27.9	6.31	0.774
	Control	19	7.92	2.8	13.4	3.62	
Luminal area - fifth generation	Asthma	14	3.04	0.4	9.5	2.61	0.189
	Control	10	4.44	2	8.5	2.31	
Wall thickness - third generation	Asthma	19	2.32	1	3	0.55	0.129
	Control	19	2.04	1.2	3.3	0.56	
Wall thickness - fourth generation	Asthma	19	1.72	1	2.4	0.38	0.039
	Control	19	1.47	0.9	2	0.31	
Wall thickness - fifth generation	Asthma	15	1.31	0.4	2	0.42	0.445
	Control	10	1.20	0.9	1.6	0.23	

* Student's *t* test for independent samples, $p < 0.05$. To meet the condition of normality, data from the luminal area - third generation were log transformed.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 3. Within-group correlation coefficients evaluating the association between FEV₁ percentage, luminal area, and airway-wall thickness.

Group	Variables	N	Pearson's correlation coefficient	P
Asthma	FEV ₁ x Luminal area - third generation	19	-0.11	0.658
	FEV ₁ x Luminal area - fourth generation	19	0.03	0.906
	FEV ₁ x Luminal area - fifth generation	14	0.33	0.254
	FEV ₁ x Wall thickness - third generation	19	-0.01	0.951
	FEV ₁ x Wall thickness - fourth generation	19	0.16	0.522
	FEV ₁ x Wall thickness - fifth generation	15	0.55	0.035
Control	FEV ₁ x Luminal area - third generation	19	0.23	0.345
	FEV ₁ x Luminal area - fourth generation	19	0.24	0.319
	FEV ₁ x Luminal area - fifth generation	10	-0.03	0.934
	FEV ₁ x Wall thickness - third generation	19	-0.07	0.780
	FEV ₁ x Wall thickness - fourth generation	19	0.18	0.570
	FEV ₁ x Wall thickness - fifth generation	10	-0.15	0.675

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 4. Correlation coefficients evaluating the association of the asthma control test (ACT) results versus area and thickness values in the asthma group.

Variables	N	Pearson's correlation coefficient	P
ACT x Luminal area - third generation	18	-0.11	0.660
ACT x Luminal area - fourth generation	18	-0.36	0.147
ACT x Luminal area - fifth generation	13	-0.38	0.201
ACT x Wall thickness - third generation	18	-0.25	0.317
ACT x Wall thickness - fourth generation	18	-0.23	0.365
ACT x Wall thickness - fifth generation	14	-0.03	0.932

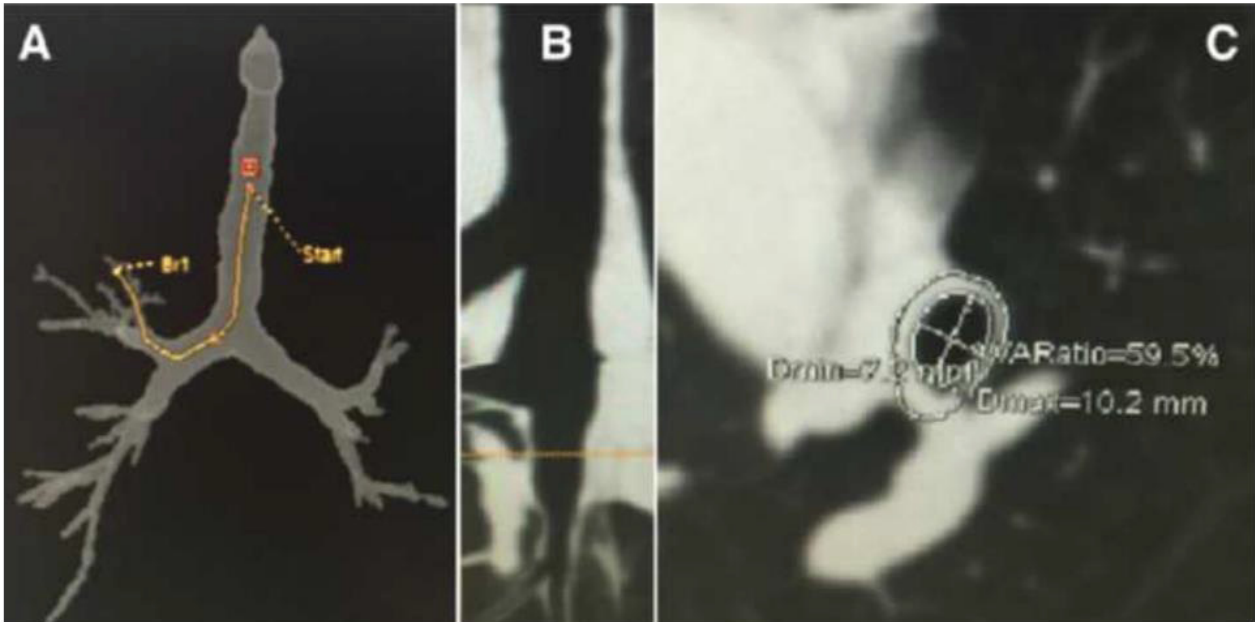
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

FIGURE LEGENDS

Fig. 1 Imaging processing in an AW Server workstation. **(A)** Automated segmentation of bronchi by the software, with selection of the airway. **(B)** Rectification of the airways for analysis. **(C)** Axial section of the tomographic image delineating the airway wall [8]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure

[Click here to access/download;Figure;Fig1.tiff](#)

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A população do estudo foi constituída apenas de pacientes adultos com asma grave de difícil controle, não fumantes e com longo tempo de doença (superior a dez anos). Apenas um indivíduo do grupo AGDC teve início da doença após os 40 anos de idade, sendo os demais com início na infância. Do grupo AGDC, 27,8% apresentaram controle da doença conforme os critérios do questionário ACT e 72,2% o não controle.

Houve correlação entre o VEF1 e o espessamento parietal brônquico em brônquios de quinta geração.

Os resultados obtidos com a pesquisa, em parte, surpreenderam os pesquisadores. Neste estudo não é observada correlação entre as medidas de espessura de paredes de vias aéreas e a VEF1, como a obtida previamente por Carr *et al.* (AYSOLA *et al.*, 2008) em 1998. Todavia, estes autores utilizaram os valores corrigidos pela área de superfície corpórea. Provavelmente a discrepância entre os resultados deste estudo e o do referido autor pode ser devido à homogeneidade de nossa amostra (apenas asmáticos graves de difícil controle e não fumantes) e a heterogeneidade da amostra daquele estudo.

Uma das explicações de não haver correlação entre a espessura da parede de vias aéreas e o VEF1 deve-se ao fato de o VEF1 não ser um bom marcador isolado de gravidade em populações de pacientes com AGDC. Por existir muita discrepância clínico-funcional nessa população, dados clínicos de sintomas e frequência de exacerbações são mais úteis na avaliação desse grupo específico de asmáticos.

Isso se confirma quando observamos estudos com os novos medicamentos imunobiológicos para asma grave, cujos desfechos têm sido reduções da frequência de exacerbações e de dose de corticóide sistêmico, assim como melhor qualidade de vida. A medida da VEF1 poucas vezes se altera, mesmo com a melhora dos demais desfechos (MANKA; WECHSLER, 2018).

Não foi encontrada correlação entre o ACT e a espessura de parede das vias aéreas ($p = 0,31$), provavelmente pois as alterações fisiopatológicas que explicam o aumento da espessura da parede das vias aéreas acontecem com a evolução do processo inflamatório e sua expressão clínica não foi identificada com o ACT. Talvez um estudo utilizando outra ferramenta de medida do controle da asma necessite ser feito para que essa correlação, caso exista, seja comprovada.

Apesar de a nossa amostra de pacientes com AGDC ser pequena, percebemos muitas semelhanças com *coortes* já estudadas previamente (tabela 5). Todavia nos parece que nossos pacientes têm função pulmonar mais comprometida e maior indicação de uso de

imunobiológicos (9 pacientes em uso de Omalizumabe, totalizando 47,4% da amostra com a doença).

A coorte U BIOPRED (GAGA; BRAND; THOMSON, 2015) envolveu 311 asmáticos graves, com predomínio do sexo feminino (66%) e faixa etária semelhante (51 anos), de 11 países europeus e 16 centros, sendo que 47 eram ex-fumantes. Porém o VEF1 médio (67%) foi maior do que o encontrado em nossa população.

Na coorte norte americana TENOR II (CHIPPS *et al.*, 2018), num acompanhamento por dez anos envolvendo 59 centros, foram estudados 341 asmáticos graves de difícil controle, dos quais 65% eram mulheres, 24% tabagistas regulares e com VEF1 médio de 73% do previsto. Apenas 11% usavam Omalizumabe e 11% corticoide sistêmico de forma contínua.

A principal limitação do nosso estudo é a amostra pequena, de um único centro de pesquisa, visto que são pacientes selecionados que constituem a parcela mais grave dos indivíduos com asma do HC-UFPR. Para estudos futuros, pode-se avaliar a ampliação da amostra, inclusão de mais controles e de outros testes clínicos e laboratoriais.

CONCLUSÕES

A análise por TCQ tem a capacidade de demonstrar e avaliar o espessamento parietal das vias aéreas, podendo ser utilizada para quantificar o remodelamento dessas. Neste estudo não foi identificada correlação do espessamento parietal brônquico dos indivíduos com AGDC com o controle clínico ou o VEF1. Apesar de pequena a amostra, os critérios de exclusão rígidos reduzem possíveis fatores confusionais, tornando a amostra homogênea, diferente dos estudos já publicados sobre o assunto. Novas pesquisas com populações maiores são necessárias para comprovar os achados descritos.

REFERÊNCIAS

- AMPON, R. D. *et al.* Impact of asthma on self-reported health status and quality of life: A population based study of Australians aged 18-64. **Thorax** v. 60, n. 9, p. 735–739 , 2005.
- AYSOLA, Ravi S *et al.* Airway remodeling measured by multidetector computed tomography is increased in severe asthma and correlates with pathology. **Chest** v. 134, n. 6, p. 1183–1191 , 2008.
- BARTHOLMAI, Brian J *et al.* Quantitative CT Imaging of Interstitial Lung Disease. **Journal of Thoracic Imaging** v. 28, n. 5, p. 1–21, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966094>>.2122633255.
- BATEMAN, E. D. *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal** v. 31, n. 1, p. 143–178 , 2008.
- BISGAARD, Hans; BONNELYKKE, Klaus. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. **Journal of Allergy and Clinical Immunology** v. 126, n. 2, p. 187–197, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.011>>.
- BRAMAN, Sidney S. The Global Burden of Asthma. **CHEST** v. 130, n. 1, p. 4S-12S , 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S>.
- BRILLET, Pierre Yves *et al.* Computed Tomography Assessment of Airways Throughout Bronchial Tree Demonstrates Airway Narrowing in Severe Asthma. **Academic Radiology** v. 22, n. 6, p. 734–742 , 2015.
- BRILLET, Pierre Yves *et al.* Relationship between the airway wall area and asthma control score in moderate persistent asthma. **European Radiology** v. 23, n. 6, p. 1594–1602 , 2013.0033001227.
- CHIPPS, Bradley E. *et al.* More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. **Journal of Allergy and Clinical Immunology** v. 141, n. 5, p. 1590-1597.e9 , 2018.
- CHUNG, Kian Fan *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. **European Respiratory Journal** v. 43, n. 2, p. 343–373 , 2014.
- COCKCROFT, Donald W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. **Chest** v. 138, n. 2 SUPPL., p. 18S-24S , 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0088>>.
- CUKIC, Vesna *et al.* Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Differences and Similarities. **Materia Socio Medica** v. 24, n. 2, p. 100 , 2012.
- FRANCO, R. *et al.* The economic impact of severe asthma to low-income families. **Allergy:**

European Journal of Allergy and Clinical Immunology v. 64, n. 3, p. 478–483 , 2009.

GAGA, Mina; BRAND, Paul L.P.; THOMSON, Neil C. The quest for the grail: multidimensional efforts for understanding and targeting severe asthma. **European Respiratory Journal** v. 46, n. 5, p. 1227–1231 , 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01414-2015>>.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019, [S.l: s.n.], 2019.

GRENIER, P A; FETITA, C I; BRILLET, P Y. Quantitative computed tomography imaging of airway remodeling in severe asthma. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery** v. 6, n. 1, p. 76–83 , 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981458>%5Cn<http://qims.amegroups.com/article/view/9325/9873>>.2223-4292 (Print)r2223-4306 (Linking).

GRENIER, Philippe A; FETITA, Catalin I; BRILLET, Pierre-yves. Quantitative computed tomography imaging of airway remodeling in severe asthma. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery** v. 6, n. 1, p. 76–83 , 2016.

GUPTA, Sumit *et al.* Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. **Thorax** v. 65, n. 9, p. 775–781 , 2010.

HEKKING, Pieter-paul W *et al.* The prevalence of severe refractory asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology** v. 135, n. 4, p. 896–902 , 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>>.

ISRAEL, E; REDDEL, HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. **N Engl J Med** v. 377, n. 10, p. 965–976 , 2017.

KRAFT, Monica; BARNES, Peter J. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** v. 174, n. 3, p. 238–244 , 2006.

LYNCH, David A. Quantitative Computed Tomography of Diffuse Lung Disease. **Journal of Thoracic Imaging** v. 28, n. 5, p. 264–265 , 2013.

LYNCH, David A.; NEWELL, John D. Quantitative imaging of COPD. **Journal of Thoracic Imaging** v. 24, n. 3, p. 189–194 , 2009.

MANKA, Laurie A.; WECHSLER, Michael E. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology** v. 121, n. 4, p. 406–413 , 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.033>>.

NEWELL, John D.; SIEREN, Jered; HOFFMAN, Eric A. Development of quantitative computed tomography lung protocols. **Journal of Thoracic Imaging** v. 28, n. 5, p. 266–271 , 2013.

PETRONI, Jaqueline *et al.* Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation

for use in Brazil. **J Bras Pneumol** v. 36, n. July 2009, p. 159–166 , 2010.

SANTOS, L. A. *et al.* Direct costs of asthma in Brazil: A comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v. 40, n. 7, p. 943–948 , 2007.

SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012 Free Full Text in English. **J Bras Pneumol** v. 38, n. (supl.1), p. S1–S46 , 2012.

SOLÉ, Dirceu *et al.* Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology** v. 17, n. 1, p. 6–13 , 2007.

STIRBULOV, Roberto *et al.* IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Rev. bras. alerg. imunopatol** v. 29, n. 5, p. 222–245 , 2006.

YILMAZ, Sevda *et al.* High-resolution computed tomography findings in elderly patients with asthma. **European Journal of Radiology** v. 59, n. 2, p. 238–243 , 2006.

ANEXOS

Anexo 1. ACT - Teste de controle da asma - O escore do questionário varia entre 5 e 25 pontos, corresponde a soma dos valores de cada questão. Cada resposta marcada varia entre 1 e 5 pontos, recebe maior pontuação quem indica maior controle da asma.

1. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?

- O tempo todo
- Quase o tempo todo
- Algumas vezes
- De vez em quando
- Nunca

2. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?

- Mais de uma vez por dia
- Uma vez por dia
- 3 a 6 vezes por semana
- Uma ou duas vezes por semana
- Nunca

3. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (tosse, falta de ar, chiado, aperto ou dor no peito) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 4 ou mais noites por semana
- 2 ou 3 noites por semana
- Uma vez por semana
- Uma ou duas vezes
- Nunca

4. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

- 3 ou mais vezes por dia
- 1 ou 2 vezes por dia
- 2 ou 3 vezes por semana
- Uma vez por semana ou menos
- Nunca

5. Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?

- Não controlada
- Mal controlada
- Um pouco controlada
- Bem controlada
- Totalmente controlada

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



13) TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dante Luiz Escuissato, Leda Maria Rabelo, Dhiancarlo Geiser, Mariane Gonçalves Martynychen Canan, Kassia Mahfouz, Gustavo Rengel dos Santos, Vítor Lopes Gaivão Vieira, Caroline Souza Sokoloski, Matheus Fernando Rietter Quintino Ferreira, Nicolas de Miranda Najjar, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o(a) Senhor(a), paciente em acompanhamento no serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas da UFPR, a participar de um projeto de pesquisa intitulado "Técnicas avançadas em tomografia computadorizada do tórax em doenças pulmonares difusas" (ou seja, novos método de tomografia que permitem analisar melhor as doenças pulmonares, permitindo acompanhar e ver detalhes que antes não eram detectados nos exames de imagem).

O objetivo desta pesquisa é realizar cálculos e uma nova análise dos exames de tomografia que o(a) sr.(a) já realizou em outro computador que permitirá esta análise, sem que precise realizar outro exame e sem qualquer custo.

Caso você participe da pesquisa, será necessário nos dar autorização para ver dados de consultas e exames realizados no hospital, bem como permitir que levemos uma cópia das imagens para serem analisadas por um outro programa de computador na clínica DAPI (Diagnóstico Avançado Por Imagem). Não será necessário em momento algum que o (a) sr.(a) tenha que comparecer à clínica DAPI, nem serão necessárias consultas adicionais no HC. Os dados colhidos serão referentes às suas consultas de rotina.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são:

- Ajudar no estudo e entendimento das doenças pulmonares difusas, motivo pelo qual o(a) sr.(a) realiza acompanhamento.
- Permitir melhor análise da evolução da doença no seu caso específico, permitindo mudanças no tratamento e troca de medicações conforme necessário.
- No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores poderão ser contactados pelo telefone (41) 98865-9057, que é o celular do plantão da Pneumologia do HC, 24 horas por dia, todos os dias, para esclarecer eventuais dúvidas que o Sr(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

Rubricas:
Participante da Pesquisa e /ou responsável legal

Pesquisador responsável e/ou quem aplicou o TCLE

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR | CEP/CHC

Rua Padre Camargo, 285 | térreo | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br - telefone (041) 3360-1041

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas (Dante Luiz Escuissato, Leda Maria Rabelo, Dhiancarlo Geiser, Mariane Gonçalves Martynychen Canan, Kassia Mahfouz, Gustavo Rengel dos Santos, Vítor Lopes Gaivão Vieira, Caroline Souza Sokoloski, Matheus Fernando Rietter Quintino Ferreira e Nicolas de Miranda Najjar). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)
Local e data

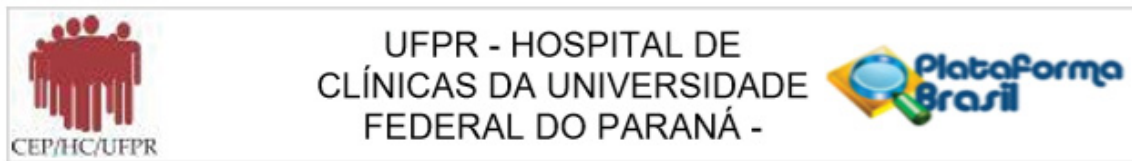
(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)
Local e data

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR |
CEP/CHC
Rua Padre Camargo, 285 | térreo | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 |
cometica.saude@ufpr.br - telefone (041) 3360-1041

Anexo 3. Parecer de aprovação emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Técnicas avançadas de tomografia computadorizada do tórax em doenças pulmonares.

Pesquisador: DANTE LUIZ ESCUISSATO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 57790016.3.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa:

Data do Envio: 20/03/2018

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.697.385

Apresentação da Notificação:

A presente notificação é um relatório de evolução da pesquisa

Objetivo da Notificação:

O objetivo é demonstrar que o cronograma está sendo cumprido e a pesquisa entrou na fase de análise dos dados coletados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios não sofreram alteração

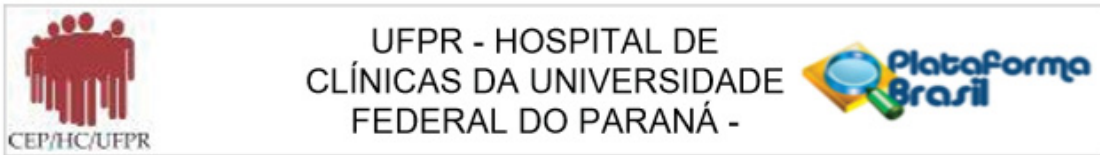
Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A notificação está e cumpre seu papel de manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios não foram alterados

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3380-1041 **Fax:** (41)3380-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.697.385

Recomendações:

Não há e o estudo pode ser continuado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Notificação. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	relatorio_parcial.pdf	20/03/2018 18:25:59	Kassia Mahfouz	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 06 de Junho de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.080-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3380-1041 Fax: (41)3380-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

FIGURAS

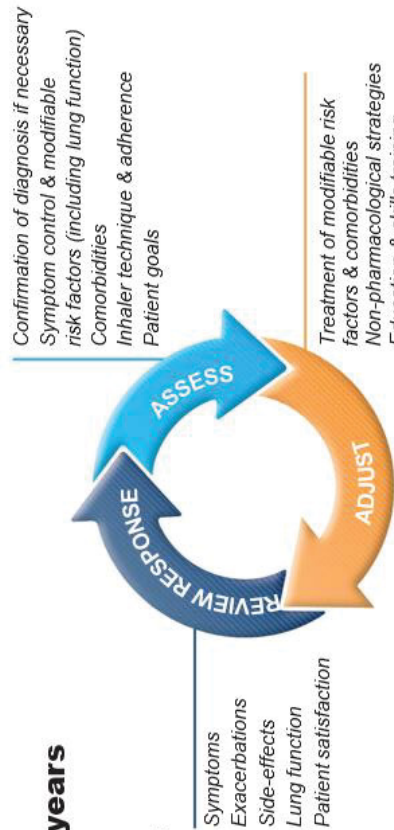
Figura 1. Estratgia de tratamento proposto pela GINA 2019.



Box 3-5A
Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response



Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual patient needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER to prevent exacerbations and control symptoms	As-needed low dose ICS-formoterol*	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol*	Low dose ICS-LABA	Medium dose ICS-LABA	High dose ICS-LABA
Other controller options	Low dose ICS taken whenever SABA is taken†	Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †	Medium dose ICS, or low dose ICS+L TRA #	High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on L TRA #	Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
PREFERRED RELIEVER	As-needed low dose ICS-formoterol*	As-needed low dose ICS-formoterol*	As-needed low dose ICS-formoterol †	As-needed low dose ICS-formoterol †	Add low dose OCS, but consider side-effects
Other reliever option		As-needed short-acting β ₂ -agonist (SABA)			

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)
 † Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers
 # Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

Figura 2. Seleção automática da via aérea realizada pelo *software* AW Server da GE.

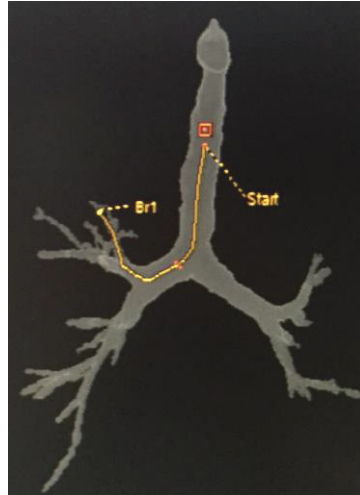


Figura 3. Retificação da via aérea para análise pelo *software*.

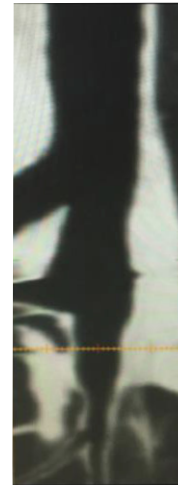
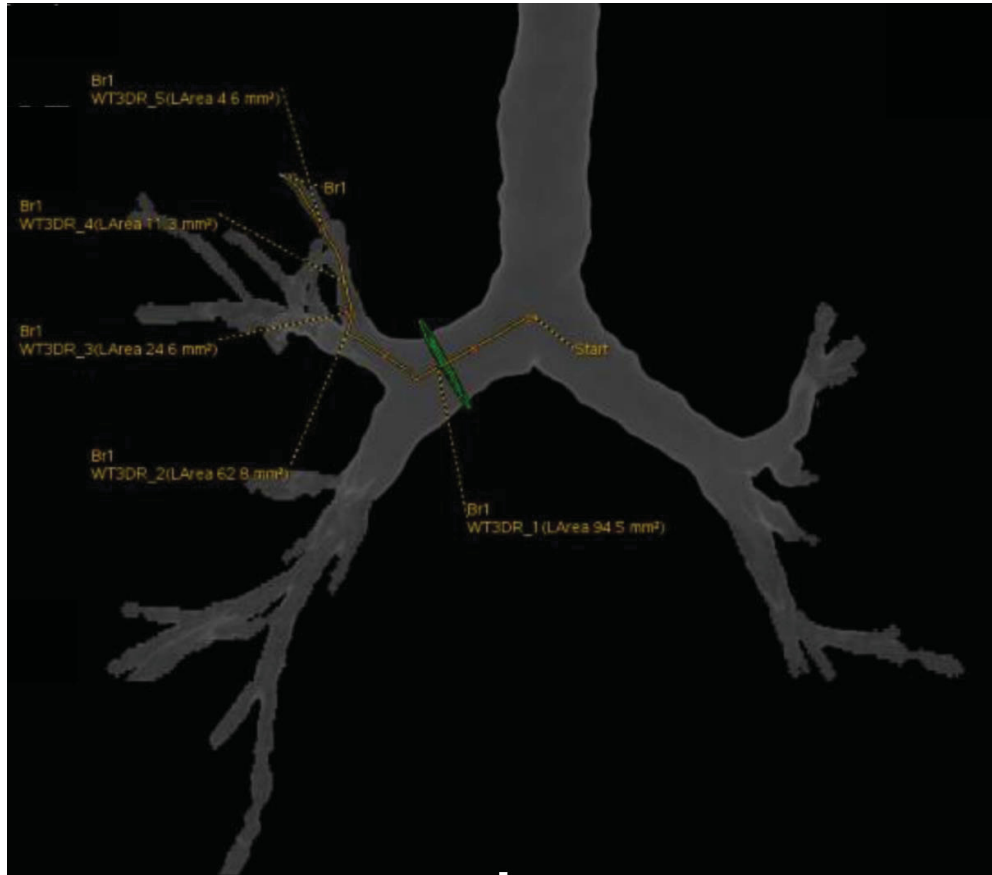


Figura 4. Secção axial de TC delineando a parede brônquica pela estação de trabalho AW Server.



Figura 5. Segmentação realizada pelo *software*, com a seleção brônquica e os valores das medidas de área de lúmen em mm^2 .



TABELAS

Tabela 1. Classificação de doses diárias totais (em mcg) dos diferentes corticoesteroides inalatórios para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos, de acordo com GINA.

Dose baixa, média e alta de corticoesteroides inalados			
Adultos e adolescentes com 12 ou mais anos			
Corticoesteróide inalatório	Dose diária total (mcg)		
Dipropionato de beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida* (IPO)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Propionato de Fluticasona (IPO)	100	---	200
Propionato de fluticasona (IPO ou HFA)	100-250	>220-440	>440
Furoato de mometasona	110-220	>220-440	>440
Acetonida de triancinolona	400-1000	>1000-2000	>2000

* Foi o corticoesteróide inalatório utilizado pelos pacientes do estudo.

Tabela 2. Grupos AGDC e controle, de acordo com sexo, idade e VEF1 médio relativo.

	AGDC (n = 19)	Controles (n = 19)	Valor de p (Fisher ou T Student)
Homens/Mulheres	4/15	3/16	1
Idade média (anos)	47,8 (26-76)	48,1 (21-747)	0,966
VEF1 médio	56,8 (33-89)	103,4 (82-141)	<0,001

Tabela 3. Correlação da área do lúmen (AL) e espessura parietal média (EP) nos brônquios de terceira, quarta e quinta gerações.

Variável	Grupo	N	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
AL – brônquios 3ª geração	AGDC	19	17,3	2,2	57,6	13,2	0,370
	Controle	19	17,9	5,4	33,8	8,1	
AL – brônquios 4ª geração	AGDC	19	7,43	0,7	27,9	6,31	0,774
	Controle	19	7,92	2,8	13,4	3,62	
AL – brônquios 5ª geração	AGDC	14	3,04	0,4	9,5	2,61	0,189
	Controle	10	4,44	2	8,5	2,31	
EP – brônquios 3ª geração	AGDC	19	2,32	1	3	0,55	0,129
	Controle	19	2,04	1,2	3,3	0,56	
EP – brônquios 4ª geração	AGDC	19	1,72	1	2,4	0,38	0,039
	Controle	19	1,47	0,9	2	0,31	
EP – brônquios 5ª geração	AGDC	15	1,31	0,4	2	0,42	0,445
	Controle	10	1,20	0,9	1,6	0,23	

Tabela 4. Correlação do ACT com área do lúmen (AL) e espessura parietal média (EP) nos brônquios de terceira, quarta e quinta gerações.

Variáveis	n	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p
ACT x AL – 3^a geração	18	-0,11	0,660
ACT x AL – 4^a geração	18	-0,36	0,147
ACT x AL – 5^a geração	13	-0,38	0,201
ACT x EP – 3^a geração	18	-0,25	0,317
ACT x EP – 4^a geração	18	-0,23	0,365
ACT x EP – 5^a geração	14	-0,03	0,932

Tabela 5. Comparação do estudo com coortes europeia (U-BIOPRED) e americana (TENOR II).

	Nosso estudo	U-BRIOPRED	TENOR II
N DA AMOSTRA	19	311	341
VEF1 médio (%)	58,1	67	72,7
Em uso de omalizumab	47,4%	17,4%	11,8%
Tabagistas	0	6,6%	24,6%