



# Fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda: análise de agrupamentos

Anna Lucia Barros Cabral<sup>1</sup>, Andrey Wirgues Sousa<sup>1,2</sup>,  
Felipe Augusto Rodrigues Mendes<sup>2</sup>, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho<sup>2</sup>

1. Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 5 fevereiro 2016.

**Aprovado:** 7 julho 2016.

Trabalho realizado no Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Estudos que caracterizam fenótipos de asma predominantemente incluem adultos ou foram realizados em crianças e adolescentes de países desenvolvidos; portanto, sua aplicabilidade em outras populações, tais como as de países em desenvolvimento, permanece indeterminada. Nosso objetivo foi determinar como crianças e adolescentes asmáticas de baixa renda no Brasil são distribuídos através de uma análise de clusters. **Métodos:** Foram incluídos 306 crianças e adolescentes (6-18 anos de idade) com diagnóstico clínico de asma e sob tratamento médico por pelo menos um ano de acompanhamento. No momento da inclusão, todos os pacientes estavam clinicamente estáveis. Vinte variáveis comumente determinadas na prática clínica e consideradas importantes na definição dos fenótipos de asma foram selecionadas para a análise de clusters. As variáveis com alta multicolinearidade foram excluídas. Uma análise de clusters foi realizada utilizando-se um teste aglomerativo em duas etapas e *log-likelihood distance measure*. **Resultados:** Três clusters foram definidos para nossa população. O cluster 1 (n = 94) incluiu indivíduos com função pulmonar normal, inflamação eosinofílica leve, poucas exacerbações, início mais tardio da asma e atopia leve. O cluster 2 (n = 87) incluiu pacientes com função pulmonar normal, número moderado de exacerbações, início precoce da asma, inflamação eosinofílica mais grave e atopia moderada. O cluster 3 (n = 108) incluiu pacientes com função pulmonar ruim, exacerbações frequentes, inflamação eosinofílica e atopia graves. **Conclusões:** A asma foi caracterizada por presença de atopia, número de exacerbações e função pulmonar em crianças e adolescentes de baixa renda no Brasil. As muitas semelhanças entre esta e outras análises de clusters de fenótipos indicam que essa abordagem apresenta boa generalização.

**Descritores:** Asma/classificação; Asma/etiologia; Criança; Adolescente.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma síndrome de sintomas respiratórios recorrentes desencadeados por diversos fatores, tais como infecções respiratórias virais, alérgenos ambientais, poluição e mudanças climáticas. É caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e limitação variável do fluxo aéreo expiratório.<sup>(1)</sup> A asma não é uma única doença; ao contrário, compreende uma síndrome com fenótipos complexos. Vários estudos anteriores tentaram subclassificar a asma de acordo com os sintomas, função das vias aéreas, presença de atopia e tipo de inflamação das vias aéreas. Numerosos fenótipos de asma foram descritos por meio de técnicas computacionais, tais como o agrupamento (*clustering*); no entanto, esses estudos incluíram predominantemente adultos,<sup>(2-4)</sup> e os resultados sugeriram haver uma fraca correlação entre processos patológicos e a resposta ao tratamento.<sup>(1)</sup>

Poucos estudos concentraram-se na asma infantil.<sup>(5-8)</sup> Fitzpatrick et al.<sup>(6)</sup> descreveram quatro agrupamentos

(*clusters*) em um grupo de 161 crianças e adolescentes principalmente com asma grave; os agrupamentos obtidos foram diferentes dos obtidos em adultos em virtude da diferenciação por idade de início da asma, função pulmonar, presença de atopia, limitação do fluxo aéreo e comorbidade. Howrylak et al.<sup>(7)</sup> descreveram cinco agrupamentos em um grupo de 1.041 crianças com asma leve a moderada, diferenciadas pela carga atópica, função pulmonar e história de exacerbação. Just et al.<sup>(8)</sup> investigaram somente crianças com asma alérgica e descreveram três agrupamentos de acordo com a sensibilização e a presença de exacerbação grave.

Segundo o relatório estratégico de 2014 da *Global Initiative for Asthma* (GINA),<sup>(9)</sup> a gravidade da asma pode ser classificada em cinco níveis, e os fatores-chave para determinar a gravidade da asma são a magnitude dos sintomas, a função pulmonar e a dose de corticosteroides inalatórios (CI) para manter o controle da asma. No entanto, essa classificação não reflete as características

## Endereço para correspondência:

Anna Lucia Barros Cabral. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1210, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3066-7317. Fax: 55 11 3085-0992 ou 55 11 3091-7462. E-mail: annacabral17@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis S.A. e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n.

311443/2014-1). A Novartis não desempenhou nenhum papel na concepção do estudo, nos métodos, no gerenciamento de dados, na análise ou na decisão de publicar o estudo.

heterogêneas da asma infantil, o que pode resultar em tratamentos subótimos, aumento dos riscos de hospitalização e perda da função pulmonar. Por exemplo, muitas crianças e adolescentes com asma grave têm função pulmonar normal durante os dias sem sintomas, pois o  $VEF_1$  não se correlaciona bem com os sintomas; além disso, prevê-se que valores de  $VEF_1$  inferiores a 80% tenham baixa sensibilidade para distinguir os diferentes níveis de gravidade da asma em crianças.<sup>(10-12)</sup> A frequência e a intensidade dos sintomas da asma variam ao longo do tempo, e os sintomas são desencadeados por diversos estímulos, tais como infecções virais e alérgenos. Ainda não são bem compreendidos os motivos pelos quais algumas crianças apresentam apenas sintomas esporádicos que melhoram com o uso de broncodilatadores de curta duração e outras apresentam, além de sintomas diários que exigem altas doses de CI, inflamação contínua das vias aéreas.

A avaliação precisa da asma é essencial para evitar prejuízo e futuros riscos de exacerbação, bem como para orientar o tratamento apropriado da doença.<sup>(1)</sup> A identificação de fenótipos de asma não propicia uma abordagem melhor do tratamento da asma, não melhora o controle, não evita efeitos adversos e não diminui o risco de desfechos graves da asma, tais como exacerbações e perda da função pulmonar.<sup>(13)</sup> Estudos adicionais são, portanto, importantes para que se estabeleça a real utilidade clínica da classificação de fenótipos. Além disso, os fenótipos de asma previamente descritos<sup>(6-8)</sup> foram investigados em países desenvolvidos, e sua aplicabilidade em outras populações de crianças e adolescentes com asma ainda não foi estabelecida.

O objetivo do presente estudo foi determinar a distribuição de crianças de baixa renda com asma no Brasil por meio de análise de agrupamentos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo com 306 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos de idade que haviam recebido diagnóstico clínico de asma e que foram pacientes ambulatoriais da Unidade Básica de Saúde de Pinheiros ou do Hospital Infantil Darcy Vargas — ambos os quais fazem parte do sistema público de saúde e estão na cidade de São Paulo (SP) — durante pelo menos um ano de acompanhamento, entre setembro de 2010 e dezembro de 2014. Foram considerados aptos para participar do estudo crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, não fumantes e representativos do centro de saúde da comunidade. No momento da inclusão no estudo, os participantes estavam clinicamente estáveis, sem sinais de exacerbação da asma (30 dias sem mudanças no tocante aos sintomas e ao uso de medicamentos). A gravidade da asma foi classificada de acordo com o relatório revisado da GINA, de 2014,<sup>(9)</sup> e os fenótipos da asma foram baseados em dados clínicos extraídos do prontuário médico dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Darcy Vargas (Protocolo n. 1.540.338). Como o presente estudo foi retrospectivo, os autores assinaram um termo de confidencialidade que eliminou a necessidade de assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos pacientes.

### Seleção de variáveis para análise

As variáveis selecionadas para a análise de agrupamentos foram consideradas importantes para definir o fenótipo da doença e são comumente medidas na prática clínica.<sup>(3-5)</sup> As variáveis com alta multicolinearidade ou semelhantes em mais de 95% dos pacientes não foram incluídas na análise de agrupamentos. Vinte variáveis foram incluídas na análise de agrupamentos: gênero (masculino ou feminino); obesidade [índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>]; cor da pele (branca, parda ou negra); gravidade da asma baseada nas etapas do tratamento prescrito (de 1 a 5)<sup>(9)</sup>; idade de início da asma ( $\leq 2$  anos, 3-6 anos ou  $\geq 7$  anos); desencadeadores da asma (infecção do trato respiratório superior, exercício ou múltiplos desencadeadores); eosinófilos no sangue (valores absolutos e níveis de eosinófilos no sangue  $> 5\%$ ); hospitalizações prévias por causa da asma (nenhuma, 1-3 ou  $\geq 4$ ); tendência a exacerbação — mais de 3 exacerbações no ano anterior — (sim ou não); história de internação na UTI (sim ou não); dosagem de IgE sérica específica (por meio de ImmunoCAP Specific IgE; Phadia, Uppsala, Suécia) — identificação de atopia à maioria dos alérgenos comuns — (nenhum, ácaros ou múltiplos alérgenos); refluxo gastroesofágico (sim ou não); infecção dos seios paranasais (sim ou não);  $VEF_1$  basal (% do previsto); relação  $VEF_1/CVF$ ;  $VEF_1$  lábil, cuja definição foi uma variação  $> 20\%$  no  $VEF_1$  pré-broncodilatador entre uma visita e outra no ano anterior (sim ou não); presença de obstrução fixa das vias aéreas — persistência da obstrução das vias aéreas após a administração de broncodilatador ou relação  $VEF_1/CVF$  abaixo do limite inferior da normalidade<sup>(14)</sup> não obstante o uso de altas doses de CI e 7 dias de tratamento com prednisona — (sim ou não); melhor resposta ao broncodilatador no ano anterior.

Os critérios espirométricos estiveram em conformidade com Pellegrino et al.,<sup>(15)</sup> e os testes foram realizados com um espirômetro Koko® (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA). Os testes de reversibilidade com broncodilatador foram realizados com 400  $\mu$ g de salbutamol. Os valores preditivos estiveram em conformidade com os propostos por Quanjer et al.<sup>(14)</sup> A obstrução fixa das vias aéreas foi definida pelo limite inferior da normalidade, o qual foi baseado na proporção de indivíduos nos grupos cujos resultados ficaram abaixo do quinto percentil, em conformidade com os valores de referência multiétnicos propostos por Quanjer et al.<sup>(14)</sup>

### Análise estatística

Uma metodologia uniforme de análise de agrupamentos foi empregada por meio de um teste aglomerativo

em duas etapas e *log-likelihood distance measure*. O menor critério Bayesiano de informação de Schwarz foi usado para determinar o número de agrupamentos. Essa técnica analítica identifica subgrupos de uma amostra de acordo com suas semelhanças, o que subsequentemente permite a determinação das variáveis que discriminam melhor os subgrupos do grupo a priori.<sup>(3)</sup> Para analisar as diferenças entre os agrupamentos, ANOVA de uma via e testes do qui-quadrado foram usados para variáveis paramétricas contínuas e categóricas, respectivamente. Foi realizada uma análise discriminante do tipo *forward stepwise* com o lambda de Wilks e a função discriminante linear de Fisher. A análise discriminante foi usada para identificar fatores que independentemente discriminam grupos pré-especificados e determinaram se os indivíduos atribuídos a um grupo eram diferentes dos indivíduos atribuídos a outro grupo. A variável dependente foi a classificação em agrupamentos; as variáveis independentes foram as mesmas 20 variáveis usadas na análise de agrupamentos. Uma segunda análise discriminante foi realizada com a gravidade da asma baseada nas etapas do tratamento prescrito (de 1 a 5) — a variável dependente — e as 20 variáveis incluídas na análise inicial — as variáveis independentes. O presente

estudo incluiu 15 indivíduos por variável, número três vezes maior que o mínimo recomendado para a análise discriminante (cinco indivíduos por variável).<sup>(16)</sup> O nível de significância estatística adotado foi de 5% para todos os testes. O programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), foi usado para as análises estatísticas.

## RESULTADOS

Estavam disponíveis para a análise de agrupamentos os dados clínicos referentes às 306 crianças e adolescentes com asma que foram incluídas no presente estudo. Dezessete indivíduos foram excluídos em virtude de dados incompletos. As características basais dos 289 indivíduos restantes são apresentadas na Tabela 1. Na amostra estudada, 177 indivíduos (61%) eram do gênero masculino, a média de idade foi de 12 anos, e a grande maioria apresentava asma atópica (92%). A idade de início da asma na maioria dos indivíduos foi < 2 anos (68%); além disso, a maioria era branca (66%). Rinite e eczema tóxico foram detectados em 281 (97%) e 13 (5%) dos pacientes, respectivamente. A amostra foi representativa das crianças e adolescentes da comunidade que frequentam as unidades públicas de saúde. Quanto à gravidade da asma, 107

**Tabela 1.** Características basais das crianças e adolescentes com asma de acordo com a gravidade da asma.<sup>a</sup>

Característica	Gravidade da asma			Total	p
	Leve (etapas 1 e 2 do tratamento)	Moderada (etapa 3 do tratamento)	Grave (etapas 4 e 5 do tratamento)		
Número de pacientes	100	84	105	289	
Dados antropométricos					
Gênero masculino	60 (60)	44 (52)	73 (70)	177 (61)	0,05
Idade, anos	12 ± 3	13 ± 4	12 ± 3	12 ± 3	0,44
IMC, kg/m <sup>2</sup>	19,9 ± 4,1	20,2 ± 4,2	19,8 ± 4,2	19,9 ± 4,2	0,81
Obesidade	13 (13)	10 (12)	9 (9)	32 (11)	0,57
Cor da pele					
Branca	66 (66)	57 (68)	66 (63)	190 (66)	0,93
Parda	30 (30)	25 (30)	35 (33)	90 (31)	
Negra	4 (4)	2 (2)	4 (4)	10 (3)	
Idade de início da asma, anos					
≤ 2	67 (67)	59 (70)	72 (69)	199 (69)	0,18
3-6	21 (21)	17 (20)	21 (20)	59 (20)	
≥ 7	12 (12)	8 (9)	12 (11)	32 (11)	
Atopia	89 (89)	76 (89)	100 (95)	265 (92)	0,41
Função pulmonar					
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	100,2 ± 12,0	97,5 ± 11,6	94,5 ± 13,1	97,2 ± 12,3	0,32
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,88 ± 0,06	0,85 ± 0,08	0,85 ± 0,09	0,86 ± 0,08	0,03
Obstrução fixa das vias aéreas	8 (8)	12 (14)	18 (17)	38 (13)	0,14
Resposta ao broncodilatador	17,5 ± 9,3	20,1 ± 11,4	22,9 ± 16,6	20,2 ± 13,1	0,01
Hospitalização por asma no ano anterior					
Nenhuma	56 (56)	48 (57)	57 (45)	151 (52)	0,31
1-3	24 (24)	21 (25)	28 (27)	73 (25)	
≥ 4	20 (20)	15 (18)	30 (27)	66 (23)	
Tendência a exacerbação	36 (36)	40 (48)	43 (41)	119 (41)	0,28
Internação na UTI	7 (7)	6 (7)	13 (12)	26 (9)	0,31

IMC: índice de massa corporal. <sup>a</sup>Valores expressos em forma de n (%) ou média ± dp.

indivíduos (35%) tinham asma leve (etapas 1 e 2 do tratamento), 88 (29%) tinham asma moderada (etapa 3) e 110 (36%) tinham asma grave (etapas 4 e 5). As médias dos resultados dos testes de função pulmonar foram normais; o  $VEF_1$  em % do previsto foi de  $97,2 \pm 12,3\%$ , e a relação  $VEF_1/CVF$  foi de  $0,86 \pm 0,08$ .

### Caracterização fenotípica dos agrupamentos de asma

A Tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes e as variáveis estudadas nos agrupamentos. O cluster 1 (testes de função pulmonar normais, inflamação eosinofílica leve, baixa tendência a exacerbação, início mais tardio da asma e atopia leve) incluiu 94 (33%) dos indivíduos; a distribuição por gênero foi semelhante (53%), e a maioria tinha asma leve (64% nas etapas 1 ou 2 do tratamento) e inflamação eosinofílica leve (níveis de eosinófilos no sangue  $> 5\%$  em 37% dos indivíduos). O cluster 1 apresentou a menor tendência a exacerbação: 66% não haviam sido hospitalizados por causa da asma no ano anterior, 30% tinham tendência a exacerbação, e 5% tinham história de internação na UTI. A atopia foi menos comum nos indivíduos do cluster 1 do que nos indivíduos dos demais agrupamentos (testes negativos para IgE sérica específica em 16% e média de IgE total =  $721,1 \pm 682,3$  UI/ml). A função pulmonar caracterizou-se pelos maiores valores de  $VEF_1$  pré e pós-broncodilatador (em % do previsto) e da relação  $VEF_1/CVF$ . A resposta lábil ao broncodilatador (média do  $VEF_1 = 16,5 \pm 9,5\%$  do previsto) e a obstrução fixa das vias aéreas foram as menores observadas nos agrupamentos, ao passo que a idade de início da asma foi a maior ( $\geq 7$  anos de idade em 19%).

O cluster 2 (testes de função pulmonar normais, inflamação eosinofílica grave, atopia grave, alta tendência a exacerbação e início precoce da asma) compreendeu o menor número de indivíduos ( $n = 87$ ; 30%). Foi composto principalmente por indivíduos do gênero masculino (56%) com asma moderada (etapa 3 do tratamento; 47%), aumento da inflamação eosinofílica no sangue (níveis de eosinófilos no sangue  $> 5\%$  em 98%) e aumento da IgE (média =  $1.361,6 \pm 1.137,8$  UI/ml). O teste de IgE sérica específica apresentou resultado positivo principalmente para ácaros (37%), e infecção do trato respiratório superior foi o mais relevante desencadeador de asma (70%). A utilização de serviços de saúde no ano anterior ficou entre a do cluster 1 e a do cluster 3; no entanto, a tendência a exacerbação foi a maior (58%). A função pulmonar foi predominantemente normal; apenas 4 (5%) dos pacientes receberam diagnóstico de obstrução fixa das vias aéreas. Além disso, na maioria dos indivíduos do cluster 2, o início da asma foi precoce ( $< 2$  anos em 77%).

O cluster 3 (testes de função pulmonar ruins, inflamação eosinofílica grave, atopia grave e alta tendência a exacerbação) foi o maior agrupamento ( $n = 108$ ; 37%). Esse cluster apresentou a maior proporção de indivíduos do gênero masculino (72%), com asma

predominantemente grave (etapa 4 ou 5 do tratamento em 54%), aumento da inflamação eosinofílica (níveis de eosinófilos  $> 5\%$  em 86%) e níveis elevados de IgE (média =  $1.222,6 \pm 973,0$  UI/ml). O teste de IgE sérica específica foi predominantemente positivo para múltiplos fatores (90%), e a maioria apresentou múltiplos desencadeadores de asma (74%). Os indivíduos do cluster 3 apresentaram mais exacerbações do que aqueles dos demais agrupamentos (hospitalizações por causa da asma no ano anterior em 64% e história de internação na UTI em 16%). Os indivíduos do cluster 3 apresentaram os piores testes de função pulmonar (o menor  $VEF_1$  pré e pós-broncodilatador em % do previsto e a menor relação  $VEF_1/CVF$ ). Além disso, obstrução fixa das vias aéreas,  $VEF_1$  lábil e resposta ruim ao broncodilatador foram mais comuns nesses indivíduos do que nos dos demais agrupamentos.

### Análise discriminante

A análise discriminante múltipla com as mesmas 20 variáveis incluídas na análise de agrupamentos indicou que 10 variáveis discriminaram claramente os agrupamentos: carga atópica (níveis de eosinófilos no sangue e teste de IgE sérica específica), função pulmonar (obstrução fixa das vias aéreas,  $VEF_1$  lábil e resposta ruim ao broncodilatador), utilização de serviços de saúde (tendência a exacerbação e hospitalização no ano anterior), desencadeadores da asma, gravidade da asma e idade de início da asma. O modelo de função discriminante apresentou boa precisão e previu corretamente 90% das atribuições de casos. A segunda análise discriminante, na qual a gravidade da asma (etapa 1, 2, 3, 4 ou 5 do tratamento prescrito) foi a variável dependente, apresentou baixa precisão e previu corretamente apenas 31% das atribuições de casos.

## DISCUSSÃO

A asma em crianças e adolescentes é uma doença complicada e heterogênea com fenótipos distintos. No presente estudo, três agrupamentos foram identificados por meio de análise não supervisionada de agrupamentos em crianças e adolescentes de baixa renda nos quais a gravidade da asma variava amplamente. No cluster 1, houve utilização menos frequente de serviços de saúde, atopia mais leve, início mais tardio da asma, asma mais leve e função pulmonar normal. Os pacientes do cluster 2 apresentaram testes de função pulmonar normais, inflamação eosinofílica mais grave, atopia mais grave, número moderado de exacerbações e início mais precoce da asma. Finalmente, os pacientes do cluster 3 apresentaram função pulmonar ruim, inflamação eosinofílica grave, atopia grave e elevado número de exacerbações.

As características demográficas de nossos pacientes são consistentes com a asma infantil: proporção maior de meninos, início precoce da asma, atopia e prevalência elevada de rinite. A coexistência de atopia, rinite e asma também já foi observada em um estudo transversal que incluiu crianças com asma.<sup>(17)</sup> Os

**Tabela 2.** Características das crianças e adolescentes com asma de acordo com a análise de agrupamentos (*clusters*).<sup>a</sup>

Característica	Todos	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p
Número de pacientes	289	94	87	108	
Dados antropométricos					
Gênero masculino	177 (61)	50 (53)	49 (56)	78 (72)	0,01
Idade, anos	12 (3)	11 (4)	12 (3)	13 (3)	0,04
IMC, kg/m <sup>2</sup>	19,9 ± 4,2	19,4 ± 3,5	19,6 ± 4,0	20,6 ± 4,0	0,10
Obesidade	32 (11)	11 (12)	8 (9)	13 (12)	0,79
Cor da pele					
Branca	190 (66)	59 (63)	54 (62)	76 (70)	0,06
Parda	90 (31)	35 (37)	27 (31)	28 (25)	
Negra	10 (3)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	
Gravidade da asma, etapa do tratamento					
1	74 (25)	47 (50)	2 (2)	25 (23)	< 0,001
2	26 (9)	13 (14)	12 (14)	1 (1)	
3	84 (29)	19 (20)	41 (47)	24 (22)	
4	98 (34)	13 (14)	31 (36)	53 (49)	
5	8 (3)	2 (2)	1 (1)	5 (5)	
Idade de início da asma, anos					
≤ 2	199 (69)	52 (55)	67 (77)	79 (73)	< 0,001
3-6	59 (20)	24 (25)	20 (23)	15 (14)	
≥ 7	32 (11)	18 (19)	0 (0)	14 (13)	
Desencadeadores da asma					
ITRS	138 (48)	53 (56)	61 (70)	24 (22)	< 0,001
Exercício	23 (8)	8 (8)	11 (12)	4 (4)	
Múltiplos	129 (44)	33 (35)	15 (17)	80 (74)	
Hospitalização por asma no ano anterior					
Nenhuma	151 (52)	62 (66)	50 (57)	39 (36)	< 0,001
1-3	73 (25)	19 (20)	22 (25)	32 (30)	
≥ 4	66 (23)	13 (14)	15 (17)	37 (34)	
Tendência a exacerbação					
Internação na UTI	26 (9)	5 (5)	4 (5)	17 (16)	< 0,01
Atopia					
IgE, UI/ml	1101,3 ± 980,7	721,1 ± 682,3	1361,6 ± 1137,8	1222,6 ± 973,0	< 0,001
Resultado dos testes de IgE sérica específica					
Negativo	25 (9)	15 (16)	9 (10)	1 (1)	< 0,001
Ácaros	61 (21)	18 (19)	32 (37)	11 (10)	
Múltiplos	204 (70)	61 (65)	46 (53)	96 (89)	
Eosinófilos no sangue	8,1 ± 5,0	4,3 ± 3,1	10,6 ± 4,7	9,4 ± 4,8	< 0,001
Eosinófilos no sangue > 5%	214 (74)	35 (37)	85 (98)	93 (86)	< 0,001
Comorbidades relacionadas					
Rinite alérgica	281 (97)	91 (97)	86 (99)	103 (95)	0,38
Eczema tóxico	13 (5)	4 (4)	3 (3)	6 (6)	0,77
Refluxo	18 (6)	5 (5)	3 (3)	10 (9)	0,22
Bronquiectasias	6 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0,97
Infecção dos seios paranasais	19 (7)	7 (7)	4 (5)	8 (7)	0,67
Função pulmonar					
VEF <sub>1</sub> pré-BD, % do previsto	97,2 ± 12,3	102,1 ± 9,7	97,7 ± 13,9	92,9 ± 12,3	< 0,05
VEF <sub>1</sub> pós-BD, % do previsto	104,3 ± 13,3	108,8 ± 10,5	106,1 ± 15,4	98,5 ± 10,2	< 0,05
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,86 ± 0,08	0,90 ± 0,05	0,86 ± 0,06	0,82 ± 0,09	< 0,001
Labilidade do VEF <sub>1</sub> <sup>b</sup>	160 (55)	31 (33)	40 (46)	89 (82)	< 0,001
Obstrução fixa das vias aéreas	38 (13)	1 (1)	4 (5)	33 (31)	< 0,001
Resposta ao broncodilatador	20,2 ± 13,1	14,3 ± 8,2	18,0 ± 9,7	27,2 ± 15,6	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; ITRS: infecção do trato respiratório superior; e BD: broncodilatador.

<sup>a</sup>Valores expressos em forma de n (%) ou média ± dp. <sup>b</sup>Varição > 20% no VEF<sub>1</sub> pré-BD em um ano

autores sugeriram que asma, rinite e eczema juntos podem ser considerados uma comorbidade alérgica.

A análise de agrupamentos realizada no presente estudo indicou apenas três agrupamentos de crianças e adolescentes com características fenotípicas em comum, ao passo que Fitzpatrick et al.<sup>(6)</sup> descreveram quatro agrupamentos, e Howrylak et al.,<sup>(7)</sup> cinco. As características que diferenciaram cada agrupamento no presente estudo foram semelhantes às relatadas em estudos anteriores<sup>(6,7,18)</sup>; as características comuns foram carga atópica, função pulmonar e utilização de serviços de saúde. No entanto, a idade de início da asma em nosso estudo foi uma característica distintiva em comparação com o estudo de Fitzpatrick et al.<sup>(6)</sup> Os agrupamentos relatados anteriormente apresentaram características clínicas mais heterogêneas em comparação com os do presente estudo, no qual houve apenas três agrupamentos. Houve também relação entre alta proporção de pacientes com alergia causada por múltiplos fatores e função pulmonar pior, asma grave, inflamação eosinofílica mais grave e um maior número de exacerbações. Esses achados são corroborados por um estudo anterior, que demonstrou que pacientes com múltiplas sensibilizações alérgicas também apresentavam asma mais grave (de moderada a grave), maior proporção de exacerbações da asma e uma proporção significativamente maior de marcadores inflamatórios.<sup>(8)</sup>

Em nosso estudo, a análise discriminante na qual a gravidade da asma foi a variável dependente apresentou baixa precisão e previu corretamente apenas 31% das atribuições de casos. Além disso, apenas a relação  $VEF_1/CVF$  e a resposta aos broncodilatadores foram significativamente diferentes entre os grupos. A utilização de serviços de saúde e a obstrução fixa das vias aéreas não foram características distintivas da gravidade da asma. À semelhança de outros estudos com crianças<sup>(6-8)</sup> ou adultos,<sup>(2-4)</sup> os fenótipos de asma não corresponderam aos níveis de gravidade da asma propostos pelas diretrizes da GINA.<sup>(9)</sup> Além disso, exacerbações da asma e diferentes níveis de

gravidade da asma foram identificados em todos os agrupamentos, o que corrobora o estudo de Fitzpatrick et al.<sup>(6)</sup> Não obstante os poucos sintomas de asma e a função pulmonar normal, crianças com asma também apresentaram exacerbações graves. Por exemplo, mesmo crianças e adolescentes com asma leve relataram internações na UTI. Infrequentemente achados podem ter ocorrido por causa das más condições socioeconômicas de nossa população; às vezes é difícil para eles receber tratamento médico adequado durante suas infrequentes exacerbações da asma, o que pode piorar seu estado respiratório e levá-los à UTI.

O grau de comprometimento da função pulmonar em crianças e adolescentes é significativamente menor ao anteriormente observado em adultos. Embora a obstrução fixa das vias aéreas tenha sido mais comum nos pacientes do cluster 3, também foi identificada nos pacientes dos dois outros agrupamentos (13% dos indivíduos). Portanto, a espirometria isolada não é um bom parâmetro para determinar a gravidade da asma, e o uso de espirometria para o tratamento da asma infantil parece não melhorar, por si só, a qualidade de vida dos pacientes.<sup>(19)</sup> A maioria dos pacientes no presente estudo (87%) não tinha obstrução fixa das vias aéreas, o que pode constituir uma janela de oportunidade para o tratamento adequado.

Em nossa população, não se observou nenhuma relação entre obesidade e gravidade da asma, como já se relatou em adultos.<sup>(20)</sup>

Em suma, a asma infantil é caracterizada por atopia, elevada taxa de exacerbações e função pulmonar relativamente preservada. Foram identificadas várias semelhanças entre os agrupamentos encontrados no presente estudo e os descritos anteriormente em crianças e adolescentes, o que indica que os resultados obtidos por meio dessa abordagem podem ser generalizados. Nosso estudo pode contribuir para melhorar a compreensão dos fenótipos da asma, já que há carência de estudos que investiguem fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda.

## REFERÊNCIAS

- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015;46(3):622-39. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00853-2015>
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
- Weatherall M, Travers J, Shirlcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34(4):812-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174408>
- Chang TS, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Fitzpatrick AM, Sorkness CA, Szefer SJ, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):363-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.002>
- Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382-389.e1-13.
- Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1289-300, 1300.e1-12.
- Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr*. 2014;164(4):815-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.037>
- Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000125>
- Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):647-55. [http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/151.3\\_pt\\_1.647](http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/151.3_pt_1.647)
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current

- understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2341-51. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00>
12. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child—does lung function matter? *Acta Paediatr*. 2010;99(3):404-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01625.x>
  13. Sakagami T, Hasegawa T, Koya T, Furukawa T, Kawakami H, Kimura Y, et al. Cluster analysis identifies characteristic phenotypes of asthma with accelerated lung function decline. *J Asthma*. 2014;51(2):113-8. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2013.852201>
  14. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
  15. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
  16. Hair JF Jr, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Multivariate Data Analysis*. 6th ed. Upper Saddle River (NJ): Pearson/Prentice Hall; 2006. p. 221-302.
  17. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, Pinart M, Basaga-a X, Smit HA, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*. 2015;70(8):973-84. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12640>
  18. Chang TS, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Fitzpatrick AM, Sorkness CA, Szeffler SJ, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):363-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.002>
  19. Abramson MJ, Schattner RL, Holton C, Simpson P, Briggs N, Beilby J, et al. Spirometry and regular follow-up do not improve quality of life in children or adolescents with asthma: Cluster randomized controlled trials. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(10):947-54. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23096>
  20. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):747-59. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03863.x>