

# **NELMARA CAMARGO**

## **ESTUDO TRANSVERSAL E LONGITUDINAL DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E PROTEÍNA C REATIVA. INTERFERÊNCIA DA OBESIDADE NOS VALORES DA PROTEÍNA C REATIVA EM ASMÁTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica

**Orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Thaís Helena Abrahão Thomaz Queluz

**BOTUCATU  
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
*BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus*

Camargo, Nelmara.

Estudo transversal e longitudinal da associação entre asma e proteína c reativa. Interferência da obesidade nos valores da proteína c reativa em asmáticos. / Nelmara Camargo. – Botucatu: [s.n.], 2008

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2008.

Orientador: Thaís Helena Abrahão Thomaz Queluz

Assunto CAPES: 40501000

1. Obesidade – Aspectos nutricionais 2. Asma 3. Fisiopatologia

CDD 613.25

Palavras-chave: Asma; Obesidade; Proteína C reativa

*Dedicatória*

---

*Dedico esta dissertação àquelas  
pessoas que me ensinaram a conhecer o  
mundo, olhar o futuro e ser feliz!*

---

*Agradecimientos*

---

Primeiramente, agradeço a Deus por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Aos meus pais, que sempre acreditaram e me apoiaram, a Adalberto Vasconcelos Silva pelo constante incentivo, compreensão e carinho e a minha grande amiga Vânia Vieira de Mello que me mostrou o caminho para iniciar um sonho.

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dra. Thaís Helena Abrahão Thomaz Queluz por sua dedicação, paciência e apoio ao longo desta jornada e também ao meu co-orientador Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo.

Ao Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin e ao Prof. Dr. Newton Key Hokama pela leitura do trabalho e pelos comentários realizados.

Ao Prof. Dr. Elcio dos Santos Oliveira Vianna, à Dra. Débora Maciel Cavalcanti Rosa, à Dra. Maria Luiza Cotrim Sartor de Oliveira, a Fabiane Maria Romão, ao Alexandre Sette, ao Luciano Barbosa e a todos os pacientes pelo apoio e contribuição na realização desta pesquisa.

---

*À Dra. Adriana Polachini do Valle e a todos os funcionários do laboratório clínico, em especial à Dra. Nádia dos Reis Carvalho e aos colegas de trabalho Marcos Montanha Ramos, Vera Lucia Rodrigues João, Maria Angélica Ribeiro e Marina Marcolino Botão, do laboratório de sorologia.*

*Gostaria de agradecer de maneira muito especial e carinhosa, a minha filha Natalia Camargo Faraldo, pelas inúmeras maneiras como me ajudou e por sua compreensão dos momentos não partilhados.*

*E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para esta dissertação se tornasse realidade, o meu muito obrigado.*

---

## *Sumário*

---



---

Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 Introdução.....	24
1.1 Proteína C Reativa.....	26
1.2 Asma brônquica.....	27
1.3 Relação entre asma e obesidade.....	30
2 Objetivos.....	32
3 Pacientes e Métodos.....	34
3.1 Pacientes.....	35
3.1.1 Critérios de exclusão.....	35
3.2 Métodos.....	36
3.2.1 Delineamento do estudo.....	36
3.2.2 História clínica e exame físico.....	38
3.2.3 Pico de fluxo expiratório.....	38
3.2.4 Indução do escarro.....	39
3.2.5 Exame citológico do escarro.....	39
3.2.6 Dosagem da Proteína C Reativa.....	40
3.2.7 Cálculo do índice de massa corpórea.....	41
3.2.8 Análise estatística.....	41
3.2.9 Parecer do comitê de ética.....	42
4 Resultados.....	43
4.1 Estudo transversal: características dos asmáticos e dos controles normais.....	44
4.2 Estudos longitudinais.....	46
4.3 Níveis séricos da PCR em asmáticos obesos e não obesos.....	48
5 Discussão.....	50
6 Conclusão.....	59
7 Referências.....	61
Anexos.....	69

---

## *Lista de Quadros*

---

<b>Quadro 1:</b> Classificação da gravidade da asma de acordo com o IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma.....	30
<b>Quadro 2:</b> Delineamento do estudo.....	38

## *Lista de Tabelas*

---

<b>Tabela 1:</b>	Dados demográficos, classificação da asma e medianas (p25-p75) das variáveis estudadas em asmáticos e em controles normais.....	45
<b>Tabela 2:</b>	Médias±DP da PCR, do PFE e da celularidade do escarro induzido (eosinófilos e neutrófilos) do estudo longitudinal de três meses realizados em nove asmáticos.....	47
<b>Tabela 3:</b>	Valores da PCR em asmáticos submetidos a 15 dias de corticoterapia sistêmica.....	48
<b>Tabela 4:</b>	Dados demográficos, classificação da asma e medianas (p25-p75) das variáveis estudadas em asmáticos e não asmáticos.....	49

---

## *Lista de Abreviaturas*

---

PCR =	proteína c reativa
PFE =	pico de fluxo expiratório
VEF1=	velocidade expiratória em um segundo
IMC =	índice de massa corpórea
IL =	interleucina
DPOC =	doença pulmonar obstrutiva crônica
Ig =	imunoglobulina
GINA =	Global Initiative for Asthma
NR =	não realizado
altura <sup>2</sup> =	altura ao quadrado
et al =	colaboradores
T0 =	tempo zero
T1 =	tempo um
T2 =	tempo dois
T3 =	tempo três
T4 =	tempo quatro
mcg =	micrograma
L/min =	litro por minuto
ml/min =	mililitro por minuto
rpm =	rotação por minuto
mg/L =	miligrama por litro
DP =	desvio padrão

---

## *Lista de Símbolos*

---



$\geq$  - maior ou igual

$<$  - menor

$\pm$  - mais ou menos

% - porcentagem

$^{\circ}\text{C}$  – graus centígrados

---

*Resuma*

---

Considerando que a asma é uma doença inflamatória crônica e sistêmica das vias aéreas, que a Proteína C Reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda marcadora de inflamação sistêmica e que a obesidade é uma doença inflamatória sistêmica, foram realizados diversos estudos com os seguintes objetivos: 1) verificar os valores séricos da PCR em asmáticos e associá-los com o grau de obstrução e de inflamação das vias aéreas; 2) realizar avaliação seriada da PCR em asmáticos e 3) verificar a influência do índice massa corpórea (IMC) nos níveis séricos da PCR em asmáticos. Foi realizado um estudo transversal com 50 asmáticos controlados e 30 indivíduos não asmáticos, no quais foram feitos história clínica, exame físico, mensuração do pico de fluxo expiratório (PFE), medidas antropométricas, escarro induzido para estudo citológico e coleta de sangue periférico para dosagem da PCR ultra-sensível. Os achados mostraram níveis elevados da PCR em asmáticos (3,7 versus 0,5 mg/L), mas não houve correlação entre valores da PCR, do PEF e da celularidade do escarro. Foram realizados dois estudos longitudinais: o primeiro, com 32 asmáticos com corticoterapia sistêmica por 15 dias e o segundo com o acompanhamento de nove pacientes, por três meses. Em ambos os estudos, observou-se uma redução estatisticamente significativa dos valores médios da PCR (3,6 versus 1,4 e 14,1 versus 6,4 mg/L) e do número da quantidade de eosinófilos no escarro (1+ versus 0 e 2+ versus 1+), durante o período que os pacientes receberam corticóide oral, ainda com valores significativamente mais elevados do que em não asmáticos. Não foi observada correlação entre valores da PCR, do PEF e da celularidade do escarro. Finalmente, em outro estudo transversal verificou-se a interferência da obesidade sobre os níveis séricos da PCR em asmáticos, comparando-se cinco grupos de indivíduos: 1) asmáticos obesos, 2) asmáticos sobrepesos, 3) asmáticos não obesos, 4) *não asmáticos obesos* e 5) *não asmáticos*

---

*não obesos* (controles normais). Os resultados mostraram que os valores da PCR são significativamente maiores em asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos (5,5 versus 0,8), sugerindo que a obesidade interfere com os níveis da PCR em asmáticos. Os resultados do presente trabalho permitem as seguintes conclusões: 1) os níveis séricos da PCR estão elevados em asmáticos controlados em uso de corticóide inalatório, mas não se correlacionam com a citologia do escarro e com o PFE no estudo transversal; 2) o uso de corticóide sistêmico reduz significativamente os níveis da PCR dos asmáticos; 3) a obesidade e o sobrepeso elevam os níveis séricos da PCR em asmáticos; 4) a PCR não se mostrou um marcador clínico efetivo da asma.

**Palavras-chave:** asma, proteína c reativa, obesidade

---

*Abstract*

---

Considering that asthma is a chronic inflammatory and systemic disease of the airways, that C Reactive Protein (CRP) is an acute phase marker protein of systemic inflammation, and that obesity is an inflammatory system disease, studies were made with the following objectives: 1) evaluate serum CRP values in asthmatics and associate them with airway obstruction and inflammation levels; 2) perform serum CRP evaluation in asthmatics; and 3) analyse the influence of body mass index (BMI) on serum CRP levels in asthmatics. A transverse study was performed with 50 controlled asthmatics and 30 non-asthmatic individuals, with clinical history, physical examination, peak expiration flow (PEF) and anthropometric measurements, mucus induced for cytological study, and peripheral blood sample for ultra sensitive CRP levels. Findings showed elevated CRP levels in asthmatics (3.7 vs 0.5mg/L), but no correlation between CRP and PEF values and mucus cellularity. Two longitudinal studies were performed: the first with 32 asthmatics on systemic corticoid treatment for 15 days, and the second accompanying nine patients for three months. Both studies showed statistically significant reductions in mean CRP values (3.6 vs 1.4 and 14.1 vs 6.4mg/L) and in number of mucus eosinophils (1+ vs 0, and 2+ vs 1+) during the period when patients received oral corticoids, but still with significantly higher values than non-asthmatics. There was also no correlation between CRP and PEF values and mucus cellularity. Finally another transverse study showed interference from obesity on serum CRP levels in asthmatics, comparing five groups: 1) obese asthmatics, 2) overweight asthmatics, 3) non-obese asthmatics, 4) *non asthmatic obese individuals*, e 5) *non asthmatic non-obese individuals* (normal controls). Results showed that CRP values are significantly higher in obese than non-obese asthmatics (5.5 vs 0.8), suggesting that obesity interferes with CRP levels in asthmatics. These results allow the following conclusions: 1) Serum CRP levels are

---

elevated in controlled asthmatics using inhaled corticoids, but do correlate with mucus cytology or PEF in a transverse study; 2) systemic corticoid use significantly reduces CRP levels in asthmatics; 3) obesity and overweight elevate serum CRP levels in asthmatics; 4) CRP is not an effective clinical marker for asthma.

**Keywords:** asthma, C reactive protein, obesity

---

# *1. Introdução*

---



A inflamação está sempre presente nos locais que sofreram alguma forma de agressão, podendo ser definida como uma resposta local do tecido agredido, caracterizada por alterações do sistema vascular, dos componentes líquidos e celulares. Essas alterações são resultantes de modificações que ocorrem nas células agredidas, as quais adquirem comportamentos diferentes.<sup>1</sup>

A inflamação pode também ser considerada como parte do sistema imunitário, o chamado sistema imune inato, assim denominado por sua capacidade para deflagrar uma resposta inespecífica contra padrões de agressão prévia e geneticamente definidos pelo organismo. Esta definição se contrapõe à da imunidade adquirida, ou àquela onde o sistema imune identifica agentes agressores específicos segundo seu potencial antigênico. Neste último caso o organismo precisa entrar em contato com o agressor, identificá-lo como estranho e potencialmente nocivo e, só então, produzir uma resposta<sup>1</sup>.

A inflamação pode ser classificada, conforme a velocidade de instalação, em aguda e crônica. A aguda surge como uma resposta inflamatória imediata e inespecífica do organismo diante da agressão, podendo ter quatro tipos de evolução: resolução, cicatrização, formação de abscesso e progressão para inflamação crônica. A crônica é a soma das reações do organismo como consequência da persistência do agente agressor, que não foi eliminado pelos mecanismos da inflamação aguda<sup>2</sup>

Nas inflamações crônicas não se observam os sinais cardinais (tumor, calor, rubor, dor e perda da função), característicos das reações agudas. Porém, todas as alterações vasculares que originam esses sinais clínicos continuam acontecendo, culminando na fase produtiva-reparativa, traduzida pela formação de vasos sanguíneos e pela substituição da parte funcional do órgão por fibrose<sup>1</sup>.

---

Assim, as reações vasculares e celulares da inflamação aguda e da crônica são mediadas por fatores químicos derivados de proteínas ou células plasmáticas produzidas ou ativadas pelo estímulo inflamatório.

Um dos fatores derivados que será descrito a seguir é uma proteína de fase aguda da inflamação, a Proteína C Reativa (PCR), cuja presença tem sido relatada em diversas doenças.

### **1.1 Proteína C Reativa (PCR)**

A primeira reação inflamatória consiste na liberação de citocinas que são liberadas ativando a produção das proteínas de fase aguda, sendo a interleucina-6 (IL-6) a principal citocina estimuladora.

As proteínas de fase aguda são divididas em dois tipos: as do tipo I, cuja produção é estimulada pelas citocinas mais precoces da resposta inflamatória, incluindo a glicoproteína ácida, PCR e amilóide A do soro; e as do tipo II, como fibrinogênio, haptoglobina, alfa 1 antitripsina, produzidas em resposta à família IL-6 de citocinas<sup>3</sup>.

Elas aumentam rapidamente na corrente circulatória, atingindo picos máximos, em poucas horas após o estímulo. Além de serem marcadores da inflamação, muitas destas proteínas desempenham papéis específicos no diagnóstico, controle e tratamento de condições patológicas<sup>4</sup>.

A PCR foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita como um marcador sistêmico sensível de inflamação e dano tecidual. Foi identificada no soro de pacientes com pneumonia pneumocócica em reação de precipitação do polissacarídeo C da parede do pneumococo, agente etiológico da doença.

---

Sintetizada no fígado é liberada na corrente sanguínea de acordo com a intensidade do processo inflamatório, agindo na defesa das células<sup>4</sup>.

É usada rotineiramente para monitorar a resposta de fase aguda e apresenta algumas características como meia-vida curta (entre 8 a 12 horas), valores normais muito baixos que aumentam rapidamente, às vezes em até 100 vezes nas primeiras 24 horas. E na ausência de estímulo crônico, normaliza-se em três a quatro dias<sup>5</sup>.

Os níveis da PCR no soro podem aumentar durante respostas não específicas a condições inflamatórias infecciosas e não infecciosas, tais como artrite reumatóide, doença cardiovascular e doença vascular<sup>6</sup>.

A dosagem dos níveis séricos da PCR, atualmente, é realizada por meio de ensaios quantitativos de alta sensibilidade capazes de detectar baixas concentrações da PCR na amostra trazendo, assim, uma melhor acurácia dos resultados. Já os métodos padrão de dosagem da PCR, por possuírem sensibilidade reduzida, não conseguem detectar essas concentrações ínfimas.

Atualmente, tem sido mostrada associação dos níveis séricos da PCR a doenças reumatológicas, doenças cardiovasculares e doenças vasculares, para as quais esses níveis têm significado clínico e prognóstico<sup>6</sup>.

Mais recentemente, níveis elevados da PCR têm sido descritos em doenças pulmonares como: DPOC, asma, pneumonia, e também têm sido propostas implicações clínicas para esses valores.<sup>7, 8,9</sup>

## **1.2 Asma brônquica**

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se

---

cl clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar<sup>10</sup>.

Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas<sup>10</sup>.

A hiperresponsividade das vias aéreas é uma característica importante da asma e representa uma resposta exagerada dos brônquios a uma variedade de estímulos<sup>11</sup>.

A limitação ao fluxo nas vias aéreas é recidivante e causada pelas seguintes alterações:

a) Broncoconstrição aguda: induzida de modo IgE dependente ou IgE não-dependente;

b) Edema das vias aéreas: conseqüente ao aumento da permeabilidade micro vascular e da exsudação causada pela liberação de mediadores inflamatórios;

c) Formação crônica de rolhas de muco: especialmente viscosas, as rolhas de muco contribuem para a limitação ao fluxo aéreo, principalmente em pacientes com formas mais graves e persistentes de asma;

d) Remodelamento das vias aéreas: alterações estruturais na matriz das vias aéreas acompanham a inflamação intensa e de longa duração e são responsáveis pela limitação ao fluxo aéreo que pode ser parcialmente reversível<sup>11</sup>.

A inflamação brônquica constitui o mais importante fator fisiopatogênico da asma. É resultante de interações complexas entre células e mediadores inflamatórios e células estruturais das vias aéreas<sup>12</sup>.

---

A resposta inflamatória tem características especiais que inclui infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos.

Os mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos brônquicos, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, neutrófilos e células epiteliais, causando lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico do tônus da via aérea, hipersecreção de muco, mudanças na função muco-ciliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea<sup>12, 13</sup>.

O diagnóstico da asma é fundamentado pela presença de sintomas característicos e pela limitação variável ao fluxo do ar. As medidas da função pulmonar fornecem uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, como o pico de fluxo expiratório (PFE), importante para o diagnóstico, monitoração e controle da asma<sup>11</sup>.

A doença tem diferentes graus de gravidade, sendo classificada de acordo com o IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, como intermitente ou persistente e com os graus de severidade leve, moderada e grave. A avaliação usual da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar<sup>10</sup>. O quadro 1 apresenta os principais parâmetros para classificação da gravidade da asma.

---

**Quadro 1:** Classificação da gravidade da asma de acordo com o IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma\*

	INTERMITENTE	PERSISTENTE		
		LEVE	MODERADA	GRAVE
<b>SINTOMAS</b>	Raros	Semanais	Diários	Contínuos
<b>DESPERTAR NOTURNOS</b>	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
<b>NECESSIDADE DE BETA-2 PARA ALÍVIO</b>	Rara	Eventual	Diária	Diária
<b>LIMITAÇÃO DE ATIVIDADES</b>	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
<b>EXACERBAÇÕES</b>	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Freqüentes
<b>PFE OU VEF1</b>	≥ 80% predito	≥ 80% predito	60-80% predito	<60% predito

\* Referência <sup>10</sup>

Recentemente, a asma foi classificada pelo *Global Initiative for Asthma (GINA)*<sup>14</sup> em: controlada, parcialmente controlada e não controlada, ficando a classificação da asma por severidade (intermitente e persistente leve, moderada ou grave), como mostrado acima, destinada apenas com o propósito de pesquisa.

De acordo com este último relatório do GINA<sup>14</sup>, a asma vem aumentando no mundo todo em crianças e adultos jovens, ressaltando-se o aumento da prevalência da associação entre asma e obesidade.

### 1.3 Relação entre asma e obesidade

Asma e obesidade são problemas clínicos comuns, frequentemente coexistindo no mesmo paciente.<sup>15, 16</sup>

Estudos recentes mostram associação entre o aumento do Índice de Massa Corpórea (IMC) e a prevalência de asma<sup>16-24</sup>, e esta associação parece estar relacionada às alterações inflamatórias sistêmicas observadas em obesos.

Está comprovado o aumento dos níveis séricos da PCR em obesos,<sup>17, 25-27</sup> e alguns estudos mostram elevação da PCR em obesos asmáticos<sup>17, 21-23, 28</sup>. Entretanto, há poucos estudos sobre o valor da PCR em asmáticos não obesos. Fujita et al<sup>29</sup>, em 2007, concluíram que a PCR está aumentada em não obesos com asma não controlada e Takemura et al<sup>30</sup>, em 2005, mostraram elevação da PCR em não obesos asmáticos sem uso de corticóide.

Portanto, não está ainda definido se o aumento da PCR em obesos asmáticos é devido à obesidade ou à asma ou mesmo, eventualmente, a uma associação desses fatores.

---

## 2. *Objetivos*

---



Considerando que:

1. A asma é uma doença inflamatória local e sistêmica;
2. A PCR é uma proteína de fase aguda marcadora de inflamação sistêmica;
3. A obesidade é considerada uma doença inflamatória sistêmica;
4. Há associação entre asma e obesidade.

Foram objetivos do presente trabalho:

- Verificar os níveis séricos da PCR em asmáticos e associá-los com o grau de obstrução e de inflamação das vias aéreas;
  - Fazer avaliação longitudinal dos níveis séricos da PCR em asmáticos controlados,
  - Verificar a influência do IMC nos níveis séricos da PCR em asmáticos.
-

### *3. Pacientes e Métodos*

---

### 3.1 Pacientes

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, com pacientes residentes na cidade de Botucatu, e no Hospital Estadual de Bauru - UNESP, com pacientes residentes na cidade de Bauru. Todos os pacientes eram adultos, maiores de 18 anos, portadores de asma diagnosticada e classificada conforme definido pelo IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma,<sup>10</sup> todos acompanhados por pneumologistas responsáveis pelos ambulatórios da especialidade.

Para controle, foram estudados indivíduos normais, isto é, indivíduos não asmáticos e não obesos (IMC <25) sem história de doenças de outros aparelhos e indivíduos não asmáticos e obesos (IMC ≥30) também sem história de doenças de outros aparelhos e sistemas. O primeiro grupo controle foi denominado *não asmático não obeso* e o segundo *não asmático obeso*. Os componentes destes dois grupos foram voluntários recrutados entre funcionários, alunos e médicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

#### 3.1.1 Critérios de exclusão

- **Pacientes asmáticos:** foram excluídos indivíduos menores de 18 anos, usuários de substâncias ilícitas, grávidas, asmáticos com exacerbação no último mês, usuários crônicos de corticosteróide sistêmico, tabagistas ativos ou abstinentes por menos de um ano e presença das seguintes comorbidades: insuficiência cardíaca congestiva, diabetes *mellitus*, doenças difusas do tecido conjuntivo, neoplasias, DPOC, infecção respiratória aguda.
-

- **Pacientes não asmáticos não obesos:** foram excluídos menores de 18 anos, obesos (IMC $\geq$ 30) e sobrepesos (IMC $\geq$ 25), usuários de substâncias ilícitas, grávidas, usuários crônicos de corticosteróide sistêmico, tabagistas ativos ou abstinentes por menos de um ano e presença das seguintes comorbidades: asma, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes *mellitus*, doenças difusas do tecido conjuntivo, neoplasias, DPOC, infecção respiratória aguda.
- **Pacientes não asmáticos obesos:** foram excluídos indivíduos menores de 18 anos, com IMC < 30, usuários de substâncias ilícitas, grávidas, usuários crônicos de corticosteróide sistêmico, tabagistas ativos ou abstinentes por menos de um ano e presença das seguintes comorbidades: asma, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes *mellitus*, doenças difusas do tecido conjuntivo, neoplasias, DPOC, infecção respiratória aguda.

## 3.2 Métodos

### 3.2.1 Delineamento do estudo

No quadro 2, está esquematizado o delineamento do estudo. Nos pacientes asmáticos selecionados foram realizados, na primeira consulta (T0), história clínica, exame físico, mensuração do PFE, medidas antropométricas para o cálculo do IMC, coleta do escarro induzido para exame citológico e de sangue venoso periférico para dosagem da PCR.

---

---

Imediatamente após a seleção, para uniformizar o tratamento, os pacientes foram tratados por 15 dias com prednisona, 40mg/dia, por via oral. Além disso, os pacientes com asma persistente receberam o tratamento padrão, que é a associação de budesonida e formoterol por via inalatória<sup>10</sup>. O tratamento prescrito é acessível aos pacientes, uma vez que faz parte da lista de medicamentos fornecidos pelo Programa de Alto Custo do Ministério da Saúde. O uso do veículo inalatório foi ensinado para os pacientes.

Após 15 dias da primeira consulta (T1), foram realizados história clínica, exame físico, mensuração do PFE, coleta do escarro induzido para exame citológico e de sangue venoso periférico para dosagem da PCR. A prednisona foi suspensa e foram mantidos os medicamentos por via inalatória dos asmáticos persistentes (budesonida e formoterol), com reforço para a técnica adequada de uso do veículo inalatório.

Nos tempos T2 e T3, foram realizadas história clínica, exame físico, mensuração do PFE e coleta do sangue venoso periférico para dosagem da PCR; no T4, foram realizados esses mesmos procedimentos mais a coleta do escarro induzido para exame citológico, com intervalos de 30 dias entre eles.

O grupo controle *não asmático não obeso* foi submetido, no início do estudo (T0), às seguintes intervenções: história clínica, exame físico, mensuração do PFE, medidas antropométricas para o cálculo do IMC, coleta do escarro induzido para exame citológico e de sangue venoso periférico para dosagem da PCR.

O grupo controle *não asmático obeso* foi submetido, no início do estudo (T0), às seguintes intervenções: história clínica, exame físico, medidas antropométricas para o cálculo do IMC e coleta do sangue venoso periférico para dosagem da PCR.

---

**Quadro 2:** Delineamento do estudo

<b>Intervenções</b>	<b>Tempo</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
História clínica e exame físico		X	X	X	X	X
PFE		X	X	X	X	X
Peso e altura		X				
Exame citológico do escarro		X	X			X
Dosagem da PCR (sangue)		X	X	X	X	X
Prednisona 40mg/dia via oral por 15 dias		X				
Budesonida		X	X	X	X	X
Formoterol		X	X	X	X	X
Veículo inalatório foi ensinado aos pacientes		X				
Reforço e teste do uso adequado do veículo inalatório			X	X	X	X

### 3.2.2 História clínica e exame físico

Foram realizados pelos médicos especialistas responsáveis pelo ambulatório para diagnóstico, classificação da asma e orientação terapêutica.

### 3.2.3 Pico de fluxo expiratório (PFE)

O PFE foi feito com o paciente sentado, utilizando-se o aparelho portátil PEAK FLOW DIGITAL PIKO-I (Pulmonary Data Services, Inc., Louisville, USA) com a realização de três manobras expiratórias consecutivas, registrando-se a de maior valor em L/min.

### **3.2.4 Indução do escarro**

Antes da indução, foi realizada medida do PFE e administração de salbutamol (spray, 100-400mcg). A medida do PFE foi repetida a cada cinco minutos durante a indução do escarro, constituída de inalação de solução salina hipertônica (4%), com 20 minutos de duração. Foi utilizado um inalador ultra-sônico (Respira Max, NS, São Paulo, Brasil) gentilmente cedido pela empresa NS Indústria de Aparelhos Médicos, São Paulo, SP, que gera partículas com tamanho 0,5 a 10 microns de 1ml/min. Mesmo que tivesse que interromper a inalação, os pacientes foram orientados a tossir quando necessário e a escarrar em um frasco plástico. Se ocorressem sintomas intensos (chiado, tosse ou dispnéia), o procedimento era interrompido e cancelado, assim como se houvesse queda no PFE maior que ou igual a 10%<sup>31</sup>.

### **3.2.5 Exame citológico do escarro**

As amostras de escarro foram coletadas e levadas imediatamente ao laboratório de citologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. Três lâminas foram confeccionadas utilizando-se da parte mais representativa (partes sólidas ou espessas), colocando-se uma porção do material em cima de uma lâmina e, sobre esta, uma outra lâmina, comprimindo e deslizando o material para que o esfregaço ficasse fino e homogêneo. Duas lâminas foram fixadas em metano para serem coradas pelos métodos de Papanicolaou e Hansel e a outra lâmina, seca ao ar para a coloração de Giemsa. A coloração de Papanicolaou é indicada para observar as células epiteliais cilíndricas e escamosas, bem como outros elementos celulares como histiócitos, neutrófilos, linfócitos e eosinófilos; a coloração de Hansel é indicada para pesquisar eosinófilos e mastócitos e a coloração de Giemsa hemácias e eosinófilos<sup>32</sup>.

Valores de referência para o escarro foram determinados em cruces, para os quais: uma cruz significa eosinofilia/neutrofilia leve, duas cruces eosinofilia/neutrofilia moderada, três cruces eosinofilia/neutrofilia forte e quatro cruces eosinofilia/neutrofilia intensa.

### **3.2.6 Dosagem da Proteína C Reativa (PCR)**

Para dosagem da PCR, foram colhidos 5 ml de sangue venoso de veia periférica e após retração do coágulo, centrifugado a 2.000 rpm, por 10 minutos. As amostras foram estocadas em freezer a -20°C. Os níveis PCR no soro foram medidos pelo Kit Proteína C Reativa de alta sensibilidade (High Sensitivity CRP, IMMULITE 2000, DPC, Los Angeles, USA) que é um ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente. A fase sólida está revestida com um antiligante e a fase líquida consiste de um anticorpo monoclonal murino anti-PCR marcado com ligante e uma fosfatase alcalina conjugada ao anticorpo policlonal de coelho anti-PCR em tampão.

O soro automaticamente pré-diluído e o reagente são incubados juntos com a pérola revestida, por 30 minutos. Durante este período, a PCR da amostra forma um complexo tipo sanduíche com o anti-ligante da pérola e o anticorpo monoclonal murino anti-PCR marcado com ligante do reagente. O conjugado enzimático do anticorpo policlonal anti-PCR liga-se a PCR imobilizada. O soro não ligado e o conjugado enzimático são removidos por uma lavagem por centrifugação. Finalmente, o substrato quimioluminescente é adicionado ao tubo de reação que contém a pérola e o sinal gerado é proporcional à enzima ligada.

Valores esperados para PCR de alta sensibilidade em indivíduos saudáveis foram estabelecidos pela literatura em < 3mg/L<sup>33</sup>.



### 3.2.7 Cálculo do índice de massa corpórea (IMC)

Em todos os pacientes foram realizadas medidas antropométricas para o cálculo do IMC, de acordo com a fórmula:  $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ . Os tipos de obesidade foram classificados conforme os valores obtidos em: não obeso ( $IMC < 25$ ), sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), obeso ( $IMC \geq 30$ )<sup>34</sup>.

### 3.2.8 Análise estatística

Os dados relacionados às idades foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. A correlação de Pearson foi utilizada para verificar a correlação entre as variáveis PCR, PFE e celularidade do escarro (eosinófilos e neutrófilos) nos tempos dos pacientes asmáticos.

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar a mediana da PCR, do PFE e da celularidade do escarro (eosinófilos e neutrófilos) na evolução temporal de todos os pacientes asmáticos, bem como na comparação da PCR e IMC entre os pacientes asmáticos e não asmáticos.

Para análise das variáveis PCR, PFE e celularidade do escarro (eosinófilos e neutrófilos) nos nove pacientes, foi utilizada a análise de variância de medidas repetidas e para os 32 pacientes o teste de Wilcoxon. Para a análise da PCR entre os pacientes asmáticos no tempo zero e controles normais (*não asmático não obeso*), foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A análise estatística foi realizada usando o pacote estatístico SAS v 9.1.3 e foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

---

### **3.2.9 Parecer do comitê de ética**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em 04/12/2006, conforme anexo A. O termo de consentimento livre e esclarecido está no anexo B.

---

## *4. Resultados*

---

Foram selecionados 50 pacientes asmáticos e 30 indivíduos não asmáticos, sendo 15 deles obesos e 15 não obesos.

Os 15 controles normais (*não asmático não obeso*), 11 mulheres e quatro homens, tinham idade média de  $35\pm 16$  anos (variação de 18 a 69 anos).

#### **4.1 Estudo transversal: características dos asmáticos e dos controles normais**

Os 50 asmáticos, 35 mulheres e 15 homens, tinham idade média de  $51\pm 15$  anos (variação de 22 a 77 anos). Destes, seis tinham asma intermitente, cinco tinham asma persistente leve, 12 tinham asma persistente moderada e 27 tinham asma persistente grave.

Por razões pessoais diversas, vários pacientes abandonaram o estudo, de modo que, dos 50 selecionados inicialmente, 32 foram analisados após 15 dias, 17 após 30 dias, 13 após 60 dias e nove após 90 dias. Portanto, apresentaremos os resultados das variáveis estudadas (PCR, PFE, celularidade do escarro) no início do estudo e, a seguir, a evolução temporal dos nove pacientes que finalizaram o estudo.

Na tabela 1, são mostradas os dados demográficos e as respectivas medianas da PCR, PFE e da celularidade do escarro (eosinófilos e neutrófilos) dos pacientes asmáticos e dos controles normais.

Os dados individuais dos asmáticos e dos grupos controles estão mostrados nos anexos de C a I deste trabalho.

---

**TABELA 1:** Dados demográficos, classificação da asma e medianas (p25-p75) das variáveis estudadas em asmáticos e em controles normais

	<b>ASMÁTICOS</b> n=50	<b>NORMAIS</b> n=15	<b>P</b>
<b>IDADE±DP</b> (anos)	51±15 (22 a 77)	35±16 (18 a 69)	-
<b>SEXO</b> (M/F)	15/35	4/11	-
<b>TIPO DE ASMA</b>			
Intermitente	6	-	-
Persistente	44	-	-
<b>PCR</b> (mg/L)*	<b>3,7</b> (1,7-6,8)	<b>0,5</b> (0,4-1,4)	p=<0,001
<b>PFE</b> (L/min)*	<b>285</b> (208-342)	<b>407</b> (332-475)	p=<0,001
<b>EOSINÓFILOS</b>	0(0/2+)	0(0/1+)	p=0,927
<b>NEUTRÓFILOS*</b>	<b>1+</b> (1+/2+)	<b>0</b> (0/0)	p=<0,001

\*Medianas em negrito diferem entre si

A correlação de Pearson para verificar se as variáveis se correlacionavam não mostrou significância em nenhum tempo do estudo. No tempo zero, os resultados foram PCR e PFE ( $r=0,191$  e  $p=0,184$ ), PCR e quantidade de eosinófilos ( $r=0,015$  e  $p=0,915$ ), PCR e quantidade de neutrófilos ( $r=0,024$  e  $p=0,870$ ), PFE e quantidade de eosinófilos ( $r=0,207$  e  $p=0,150$ ), PFE e quantidade de neutrófilos ( $r=0,275$  e  $p=0,053$ ), quantidade de eosinófilos e neutrófilos ( $r=0,099$  e  $p=0,495$ ). No tempo 15 dias, PCR e PFE ( $r=0,329$  e  $p=0,068$ ), PCR e quantidade de eosinófilos ( $r=0,078$  e  $p=0,670$ ), PCR e quantidade de neutrófilos ( $r=0,291$  e  $p=0,106$ ), PFE e quantidade de eosinófilos ( $r=0,179$  e  $p=0,327$ ), PFE e quantidade de neutrófilos ( $r=0,342$  e  $p=0,055$ ), quantidade de eosinófilos e neutrófilos ( $r=0,155$  e  $p=0,396$ ). No tempo 30

dias, PCR e PFE ( $r=0,385$  e  $p=0,127$ ). No tempo 60 dias, PCR e PFE ( $r=0,258$  e  $p=0,394$ ). No tempo 90 dias, PCR e PFE ( $r=0,417$  e  $p=0,268$ ), PCR e quantidade de eosinófilos ( $r=0,244$  e  $p=0,526$ ), PCR e quantidade de neutrófilos ( $r=0,101$  e  $p=0,797$ ), PFE e quantidade de eosinófilos ( $r=0,516$  e  $p=0,155$ ), PFE e quantidade de neutrófilos ( $r=0,118$  e  $p=0,762$ ), quantidade de eosinófilos e neutrófilos ( $r=0,135$  e  $p=0,729$ ).

As medianas das variáveis estudadas nos controles normais foram: PCR= 0,5 mg/L, PFE= 407 L/min e a celularidade foi zero para as quantidades de eosinófilos e neutrófilos. Quando comparados com os resultados obtidos nos pacientes asmáticos no tempo zero foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos valores de PCR ( $p<0,001$ ).

#### **4.2 Estudos longitudinais**

: Durante três meses nove pacientes asmáticos com idade média de  $51\pm 16$  anos (variação 25 a 72 anos), três homens e seis mulheres, sendo oito portadores de asma persistente e um de asma intermitente, foram acompanhados conforme mostrado na tabela 2.

---

**Tabela 2:** Médias±DP da PCR, do PFE e da celularidade do escarro induzido (eosinófilos e neutrófilos) do estudo longitudinal de três meses realizados em nove asmáticos

TEMPO \ VARIÁVEIS	ZERO n=9	15 dias n=9	30 dias n=9	60 dias n=9	90 dias n=9	P
PCR (mg/L)	14,1±32,3	6,4±14,9	3,4±4,5	2,7±3,8	2,0±2,0	p=0,501
PFE (L/min) *	278±104a	295±92	310±100	319±122	365±144a	p=0,034
EOSINÓFILOS*	2+ (±2)ab	1+ (±1+)a	NR	NR	1+ (±1+)b	p=0,009
NEUTRÓFILOS	2+ (±1+)	2+ (±1+)	NR	NR	2+ (±1+)	p=0,540

\*Médias com letras iguais diferem entre si  
NR=não realizado

Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores médios da PCR e na quantidade de neutrófilos nos tempos do estudo. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os valores médios do PFE, nos tempos zero e 90 dias. Na quantidade de eosinófilos, foi observada diferença estatisticamente significativa nos tempos zero/15dias e nos tempos zero/90 dias.

Não houve correlação entre as variáveis nos diferentes tempos do estudo.

Outro estudo longitudinal foi realizado com 32 pacientes asmáticos sob corticoterapia sistêmica por 15 dias. Os pacientes deste grupo tinham idade média de 53±15 anos (variação 25 a 77 anos), eram 12 homens e 20 mulheres, 28 portadores de asma persistente e quatro de asma intermitente.

Como observado na tabela 3, houve redução estatisticamente significativa dos valores da PCR e da quantidade de eosinófilos no escarro entre os tempos zero e 15 dias. A correlação de Pearson não mostrou significância em nenhum tempo deste estudo.

Estes resultados são similares aos observados no estudo longitudinal de três meses.

**Tabela 3:** Valores da PCR em asmáticos submetidos a 15 dias de corticoterapia sistêmica

TEMPO	ZERO	15 DIAS	P
VARIÁVEIS	n=32	n=32	
PCR (mg/L)*	<b>3,6</b> (1,8-10,0)	<b>1,4</b> ( <b>0,5-3,3</b> )	p=0,004
PFE (L/min)	301 (194-338)	299 (214-347)	p=0,175
EOSINÓFILOS*	<b>1+</b> (0/2+)	<b>0</b> (0/1+)	p=0,006
NEUTRÓFILOS	1+ (1+/2+)	1+ (1+/2+)	p=0,636

\*Medianas em negrito diferem entre si

#### 4.3 Níveis séricos da PCR em asmáticos obesos e não obesos

A determinação do IMC dos 50 pacientes asmáticos selecionados permitiu subdividi-los em três grupos (obeso, sobrepeso e não obeso) conforme mostrado na tabela 4.

Para a comparação dos valores da PCR nestes pacientes, foi constituído um segundo grupo controle de pacientes denominado *não asmáticos obesos*. Portanto, nesta parte do trabalho, conforme mostra a tabela 4, foram comparados cinco grupos de indivíduos: 1) asmáticos obesos, 2) asmáticos sobrepesos, 3) asmáticos não obesos, 4) *não asmáticos obesos* e 5) *não asmáticos não obesos* (controles normais).

Na tabela 4, são mostrados os dados demográficos, classificação da asma e as medianas dos IMC e dos valores da PCR nestes grupos de estudo.



**TABELA 4:** Dados demográficos, classificação da asma e medianas (p25-p75) das variáveis estudadas em asmáticos e não asmáticos

	ASMÁTICOS n=50			NÃO ASMÁTICO n=30		P
	OBESO n=18	SOBREPESO n=23	NÃO OBESO n=09	OBESO n=15	NÃO OBESO n=15	
<b>IDADE±DP</b> (anos)	51±15 (28 a 76)	53±15 (25 a 77)	49±19 (22 a 75)	45±12 (21 a 75)	35±16 (18 a 69)	-
<b>SEXO</b> (M/F)	4/14	9/14	2/7	3/12	4/11	-
<b>TIPO DE ASMA</b>						
Intermitente	5	1	0	-	-	-
Persistente	13	22	9	-	-	-
<b>PCR</b> (mg/L)	5,5 (3,3-7,4) <b>ab</b>	3,4 (1,7-6,6) <b>c</b>	0,8 (0,3-3,0) <b>a</b>	2,3 (1,6-6,1) <b>d</b>	0,5 (0,4-1,4) <b>bcd</b>	p<0,001
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	33 (31-35)	28 (26-28)	<b>22</b> (19-24)	36 (31-36)	<b>23</b> (21-24)	p<0,001

\*Medianas com letras iguais diferem entre si

\*\*Medianas em negrito não diferem entre si

Observa-se que os valores da PCR são significativamente maiores nos asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos e nos controles normais (*não asmático não obeso*). Os pacientes asmáticos com sobrepeso (IMC≥25) têm valores medianos da PCR significativamente maiores do que os controles normais.

Os pacientes *não asmáticos obesos* tiveram valores medianos da PCR significativamente maiores do que os controles normais.

## *5. Discussão*

---

Os resultados do presente trabalho mostram que a PCR está elevada na asma, conforme relatado previamente por Takemura et al<sup>30</sup>, em 2006, e por Fujita et al<sup>29</sup>, em 2007.

Entretanto, os respectivos desenhos dos estudos desses autores diferem do presente estudo. O primeiro comparou os valores da PCR entre dois grupos de asmáticos, virgens de corticóide e em uso de corticóide inalatório e observou aumento da PCR apenas no grupo de pacientes virgens de corticóide<sup>30</sup>. O segundo comparou os valores da PCR entre asmáticos controlados e não controlados e observou elevação da PCR apenas no grupo de asmáticos não controlados<sup>29</sup>.

Foram encontrados níveis elevados da PCR em uma série de 50 asmáticos controlados, 44 deles em uso de corticóide inalatório. Por outro lado, houve uma diminuição estatisticamente significativa destes níveis em 32 asmáticos que utilizaram corticóide sistêmico por duas semanas. No entanto, nestes pacientes os valores medianos da PCR ainda foram elevados e significativamente maiores do que os de indivíduos normais. Os resultados mostram, portanto, que a PCR está elevada em asmáticos controlados em uso de corticóide inalatório ou sistêmico.

Atribuiu-se a redução dos valores medianos da PCR em asmáticos após 15 dias de corticoterapia oral, muito mais à ação do fármaco sobre o metabolismo próprio da PCR,<sup>35</sup> do que sobre a inflamação local da doença. Embora neste tempo do estudo (15 dias) tenha havido concomitante redução do número de eosinófilos no escarro, esta diminuição da inflamação não se traduziu por aumento do PFE, isto é, melhora da obstrução.

Além dos níveis da PCR, também foram estudados a celularidade do escarro, que é o melhor indicador da inflamação das vias aéreas na asma<sup>36</sup>, e o PFE que mostra o grau de obstrução das vias aéreas<sup>37</sup>, com a finalidade de verificar uma

---

---

eventual correlação entre estas variáveis. Diferentemente de Takemura et al<sup>30</sup>, não foi observada uma correlação entre níveis da PCR, PFE e celularidade do escarro. Estes resultados sugerem que a PCR não é um marcador da inflamação local em asmáticos controlados em uso ou não de corticóide. Aqueles autores observaram correlação positiva entre os valores da PCR e o número de eosinófilos no escarro em asmáticos virgens de corticoterapia, mas esta discrepância com os achados do estudo provavelmente é decorrente da diferença entre as séries. No grupo de asmáticos em uso de corticóide inalatório daquele estudo, cujos pacientes são semelhantes aos deste estudo, não houve correlação entre estas variáveis. Esses dados sugerem que a corticoterapia, inalatória ou sistêmica, interfere com a correlação entre níveis da PCR, valores do PFE e celularidade do escarro. Corroborando esta afirmação, recentemente foi mostrado que o tratamento com corticóide inalatório reduz os valores séricos de PCR em asmáticos<sup>38</sup>.

Um possível viés desta parte do nosso trabalho foi o método utilizado para o estudo citológico do escarro - a técnica de esfregaço - que permite somente a contagem qualitativa das células<sup>32</sup>. Outros autores utilizam a metodologia descrita por Efthimiadis et al<sup>39</sup> que permite a contagem total das células com resultado em percentagem, o que poderia eventualmente refinar os resultados do presente trabalho.

O escarro induzido tem sido utilizado em diversas condições como na asma, DPOC, tuberculose, fibrose cística, câncer de pulmão e pneumonia por *Pneumocystis Carinii*<sup>40</sup>. No presente trabalho, dos 91 exames realizados, houve apenas dois pacientes que tiveram crise leve de broncoespasmo as quais reverteram, espontaneamente, após a suspensão do exame, mostrando que o

---

escarro induzido é uma técnica segura para a obtenção de boa quantidade de material para diferentes tipos de exames de escarro.

Outra limitação do estudo foi a impossibilidade de se correlacionar os valores da PCR com o tipo e a severidade da asma, devido à distribuição muito heterogênea desses grupos de pacientes. Qian et al<sup>41</sup> observaram em um estudo com 281 pacientes chineses que níveis elevados de PCR estão associados com asma persistente severa, mas não com asma intermitente ou persistente leve ou moderada. Entretanto, este é um único estudo e sem exclusão de tabagistas, necessitando, portanto, de melhor comprovação.

O principal ineditismo do presente trabalho está na realização dos estudos longitudinais de 15 dias e de três meses, uma vez que todos os outros trabalhos da literatura são transversais. Primeiramente, foram estudados 32 pacientes que utilizaram corticóide sistêmico por duas semanas e, depois, nove pacientes asmáticos controlados foram acompanhados por três meses.

Os achados do estudo confirmam que não há correlação entre níveis séricos de PCR, PFE e celularidade do escarro. Mostram também, que os valores da PCR e o número de eosinófilos do escarro têm uma diminuição estatisticamente significativa após 15 dias de corticoterapia sistêmica, embora sem nenhuma repercussão nas medidas do PFE. Os níveis séricos médios da PCR dos pacientes acompanhados por três meses decaíram gradativamente até atingir valores normais após 60 dias, fenômeno este acompanhado por elevação do PFE. Entretanto, estes achados não foram estatisticamente significantes, provavelmente devido à amostra pequena e à acentuada dispersão dos valores de PCR. Tentando eliminar este último fator, foi realizada uma análise estatística colocando os valores da PCR em base logarítmica (dados não mostrados), mas a não significância estatística se manteve.

---

Essa parte do nosso estudo apresenta, portanto, limitações decorrentes do número reduzido de pacientes e também da presença de um único paciente portador de asma intermitente, que não fazia uso de corticóide. Estas limitações se devem ao fato de que, no decorrer do estudo, dos 50 pacientes selecionados, apenas nove finalizaram as avaliações previstas. A grande perda de amostragem deveu-se à dificuldade dos pacientes em virem ao hospital, seja por problemas econômicos, seja por ausência ao trabalho/escola ou pelo desconforto causado pela técnica de indução de escarro. Prevendo estas dificuldades, foram selecionados apenas pacientes residentes nas cidades de Botucatu ou de Bauru mas, mesmo assim, a resistência à realização do escarro induzido foi muito forte.

Apesar das dificuldades e limitações, consideram-se importantes os resultados dos estudos longitudinais por ser um estudo inédito que mostra que a PCR está elevada na asma, embora possa reduzir significativamente com a corticoterapia sistêmica, mas não é um marcador da inflamação local.

Panaszek et al<sup>42</sup>, afirmam que a PCR não é um bom marcador da hiperreatividade brônquica, pois, estudando 42 pacientes com hiperreatividade brônquica, 33 deles asmáticos virgens de corticoterapia, não observaram diferença entre os valores médios de PCR sérica nos três grupos: nove pacientes com hiperreatividade brônquica, 33 asmáticos virgens de corticoterapia e 60 indivíduos normais. Ao contrário, Kony et al<sup>43</sup>, em um estudo populacional, revelaram associação entre níveis séricos elevados de PCR e hiperreatividade brônquica, mas não eliminaram do estudo pacientes com fatores de confusão, como doenças cardiovasculares. Outro estudo populacional conduzido por Jousilahti et al<sup>44</sup>, concluíram que a PCR não é um marcador sensível da inflamação sistêmica da asma, enquanto Ólafsdottir et al<sup>28</sup> mostraram que níveis elevados de PCR estão

---

significativamente associados com sintomas respiratórios e asma não alérgica, mas não com asma alérgica. Arif et al<sup>9</sup> em um estudo populacional mostraram elevação da PCR em adultos asmáticos sintomáticos. Todos esses estudos mostram, assim como os resultados deste trabalho sugerem, que a PCR é um marcador da inflamação sistêmica da asma e não da inflamação local.

Outro ponto de interesse é que, até o momento, não tem sido demonstrado que a PCR tenha qualquer valor preditor de eventos adversos ou de prognóstico na asma. Portanto, esta proteína, provavelmente, não tem nenhum valor clínico no diagnóstico, no tratamento ou no prognóstico da asma.

Teoricamente, a PCR, que é a manifestação da fase aguda de inflamação, deveria estar ausente em indivíduos normais. Entretanto, desencadeadores de processos inflamatórios mínimos, como idade, sexo, IMC elevado, hipertensão arterial, etc, podem provocar traços de PCR sérica, de modo que o valor normal de PCR ultra-sensível tem sido estabelecido em menor que 3 mg/L<sup>33</sup>. Nas doenças cardiovasculares, níveis maiores que o valor de referência são fortemente preditores de eventos adversos<sup>46</sup>, porém na asma, devido à provável ausência de significado clínico da PCR, não há necessidade de se estabelecer um valor de referência específico para ela. O estudo utilizou o valor de referência de 3 mg/L. Na tentativa de verificar as eventuais especificidade e sensibilidade da PCR em asmáticos construímos uma curva ROC - que evidenciou apenas a sensibilidade da PCR nessa doença - e para os pacientes do estudo a análise mostrou um valor de corte de 2,3 mg/L (dados não mostrados).

A elevação dos níveis séricos de PCR em diversas alterações mínimas de indivíduos normais tem sido descrita como fator de confusão em estudos clínicos sobre níveis de PCR<sup>47</sup>. No presente estudo, foram excluídos os pacientes com

---

insuficiência cardíaca, diabetes, doenças do tecido conjuntivo, neoplasias, DPOC, infecção respiratória, crianças, usuários de substâncias ilícitas, grávidas, asmáticos com exacerbação, usuários de corticosteróide sistêmico e tabagistas. Entretanto, não foi possível a exclusão de pacientes com idade avançada e/ou com IMC elevado, porque a maioria dos pacientes era de obesos e a exclusão dos pacientes com  $IMC \geq 25$  reduziria muito a amostra, impedindo a realização do trabalho.

Apesar de evidências clínicas e epidemiológicas sugerirem uma importante ligação entre asma e obesidade, na literatura há apenas um estudo, semelhante ao nosso, relacionando estas duas doenças e a PCR. O estudo de Sutherland et al<sup>21</sup>, publicado em 2008, teve como objetivo identificar se ocorre uma associação entre a inflamação local e a sistêmica em asmáticos obesos e concluiu que não há uma clara interação entre a inflamação da obesidade e a da asma.

Foi decidido, portanto, verificar a influência do IMC nos níveis séricos da PCR em asmáticos, comparando os valores da PCR em asmáticos obesos, com asmáticos sobrepesos e asmáticos não obesos, com os não asmáticos obesos e não asmáticos não obesos.

Os resultados mostram que os valores de PCR são significativamente maiores em asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos, sugerindo que a obesidade interfere nos níveis da PCR em asmáticos. Entretanto, estes resultados não significam, com certeza, um maior grau de inflamação local nas vias aéreas de asmáticos obesos, uma vez que o estudo de Sutherland et al<sup>21</sup>, que é muito mais sofisticado do que o nosso, com dosagem de diversos biomarcadores de inflamação no sangue e no escarro de pacientes asmáticos obesos e não obesos (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, PCR, Leptina) não mostrou uma definitiva interação entre a inflamação da obesidade e a da asma.

---



---

Estes autores acreditam que seus resultados negativos são devido ao pequeno tamanho da amostra (20 asmáticos obesos e 19 asmáticos não obesos) e acham que a ligação entre asma e obesidade não pode ser explicada pelo aumento das formas clássicas de inflamação local das vias aéreas resultantes dos efeitos sistêmicos da inflamação da obesidade. Provavelmente, outros mecanismos relacionados com a imunidade inata possam explicar a relação entre asma e obesidade.

A única constatação possível desta parte do nosso estudo é que a obesidade e o sobrepeso elevam os níveis séricos da PCR em asmáticos, porém, este é um dado muito importante para estudos futuros com biomarcadores em asma, pois indica a necessidade de que, tanto o sobrepeso, quanto a obesidade são critérios de exclusão para estes estudos.

Também, do ponto de vista prático, deve-se salientar que a maioria dos pacientes asmáticos recrutados em nossos ambulatórios designado para o estudo é constituída por indivíduos com IMC elevado. Está bem documentado em modelos experimentais<sup>47</sup>, em estudos *in vitro*<sup>48</sup> e em estudos clínicos<sup>49, 50</sup>, que a obesidade aumenta a resistência à corticoterapia inalatória e sistêmica, provavelmente pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas<sup>47</sup>. Embora todos os pacientes do estudo estivessem bem controlados e não apresentassem descompensação no decorrer do estudo, estes achados levam a uma reflexão de que no tratamento dos asmáticos é necessária a instituição de medidas para redução de peso para melhor resposta ao corticóide e controle da doença.

Em resumo, os níveis de PCR estão elevados em asmáticos controlados em uso de corticóide inalatório, mas não se correlacionam com a citologia do escarro e com o PFE, em nenhum momento do estudo. O uso de corticóide sistêmico reduz

---

significativamente os níveis de PCR nestes pacientes - embora mantenham níveis mais elevados do que indivíduos normais – este achado parece dever-se à ação do corticóide sobre o metabolismo da PCR e não sobre a redução da inflamação local das vias aéreas. Portanto, a PCR não parece ser um marcador clínico efetivo da asma.

Finalmente, a obesidade e o sobrepeso elevam os níveis séricos de PCR em asmáticos, o que deve ser motivo de cuidado especial em trabalhos futuros sobre biomarcadores em asma.

---

## 6. Conclusões

---

Os resultados do presente trabalho permitem as seguintes conclusões:

1. Os níveis séricos da PCR estão elevados em asmáticos controlados em uso de corticóide inalatório, mas não se correlacionam com a citologia do escarro e com o PFE, no estudo transversal;
  2. O uso de corticóide sistêmico reduz significativamente os níveis da PCR dos asmáticos;
  3. A obesidade e o sobrepeso elevam os níveis séricos da PCR em asmáticos,
  4. A PCR não se mostrou um marcador clínico efetivo da asma.
-

## *7. Referências*

---

1. Vinay K, Abul KA, Fausto N. Patologia estrutural e funcional. In: Robbins e Contran: bases patológicas das doenças. 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2005. p.1504.
2. Montenegro MR. Inflamação crônica. In: Patologia processos gerais. 4 ed. Rio de Janeiro: Atheneu;1999. p 129-30.
3. Van Leewn MA, Van Ryswyk MH. Acute phase protein in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994; 8: 531-52.
4. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein:a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1805- 12.
5. Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests.* 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
6. Du Clos TW. Function of CRP. *Am Méd.* 2000; 32: 274-8.
7. Anderson GP. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J.* 2006; 27: 874-6.
8. Melbye H, Hvidsten D, Holm A, Nordbo AS, Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory infections. *Br J Gen Pract.* 2004; 54: 653-8.

---

\* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references.[homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003[last updated 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from:[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

---

- 
9. Arif AA, Delclos GL, Colmer-Hamood J. Association between asthma, asthma symptoms and C-reactive protein in US adults: Data from the national health and nutrition examination survey, 1999-2002. *Respirology*. 2007; 12: 675-82.
  10. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006; 32: 447-54.
  11. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 1998; 24: 173-5.
  12. Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy. *Pharmacol Ther*. 2001; 91: 93- 104.
  13. Holgate ST. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. *Respir Méd*. 2000; 94: 53-6.
  14. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazan IM, FitzGerald M, et al. Global strategie for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008; 31: 143-8.
  15. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 661-6.
  16. Pelegriño NRG, Faganello MM, Sanchez FF, Padovani CR, Godoy I. Relação entre o índice de massa corporal e a gravidade da asma em adultos. *J Bras Pneumol*. 2007; 33: 641-6.
-

- 
17. Ford ES. Asthma, body mass index and C-reactive protein among US adults. *J Asthma*. 2003; 40:733-9.
  18. Akerman MI, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma*. 2004; 41: 521-6.
  19. Chinn S. Obesity and asthma. *Paediatr Respir Ver*. 2006; 7: 223-8.
  20. Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 112-9.
  21. Sutherland TJJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, et al. The association between obesity and asthma. Interactions between systemic and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:469-75.
  22. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma. A specific phenotype?. *Chest*. 2008; 134: 317-23.
  23. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2008; 63: 570-4.
  24. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63:14-20.
-



- 
25. Rawson E, Freedson OS, Osganian SK, Mathews CE, Reed G, Ockene I. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1160-6.
  26. Khaodhciar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistran BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28: 410-5.
  27. Greenfield IR, Samaras K, Jenkins AB. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation.* 2004; 109: 3022-8.
  28. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jogi R, et al. C-reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax.* 2005, 60:451-4.
  29. Fujita M, Ueki S, Ito W, Chiba T, Takeda M, Saito N, et al. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99:48-53.
  30. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J.* 2006; 27: 908-12.
  31. Fuente PT, Romagnoli M, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Safety of inducing sputum in patients with asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1127-30.
-

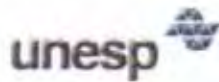
- 
32. Bales CE. Laboratory Techniques. In: Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: Pennsylvania; 2006. p.1569-634.
  33. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases. A background paper. *Circulation*. 2004; 110: 560-7.
  34. World Health Organization. Consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: WHO; 2006. WHO Technical Report series, 311.
  35. Benjamini E, Coico R, Sunshine G. Elementos das imunidades inata e adquirida. In: *Imunologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2002. p.14.
  36. Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *Eur Respir J*. 2002; 37: 40-3.
  37. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004; 922-4.
  38. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, Fujita K, Yamamoto H, Miyatabe A. Asthma is na independent risk for elevation of plasma C-reactive proteins levels. *Clin Chim Acta*. 2008 Sep 21. Epub ahead of print.
  39. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J*. 2002; 37: 19-23.
-

- 
40. Scheicher ME, Filho JT, Vianna EO. Sputum induction: review of literature and proposal for a protocol. *São Paulo Med J.* 2003; 12: 213-9.
  41. Qian FH, Zhang Q, Zhou LF, Liu H, Huang M, Zhang XL et al. High-sensitivity C-reactive protein: A predicative marker in severe asthma. *Respirology.* 2008; 13: 664-9.
  42. Panaszek B, Lielbart E, Lielbart J, Pawtowicz R, Fal AM. Serum concentration of C-reactive protein is not a good marker of bronchial hyperresponsiveness. *Arch Immunol Ther Exp.* 2007; 55:341-5.
  43. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax.* 2004; 59:892-6.
  44. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89:381-5.
  45. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107:499-511.
-

46. Abramson JL, Lewis C, Murrah NV, Anderson GT, Vaccarino V. Relation of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha to ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 649-52.
  47. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol.* 2007; 102: 516-28.
  48. Sutherland ER, Goleva E, Matthew S, Beuther DA, Leung DYM. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *J Respir Crit Care Med.* 2008; 178:682-7.
  49. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007; 101: 2240-7.
  50. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006; 27: 495-503
-

*Anexas*

---

**Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa**

Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.  
CEP: 18 618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 04 de dezembro de 2.006

OF.592/2006-CEP

Ilustríssima Senhora  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thais Helena A. Thomaz Queluz  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

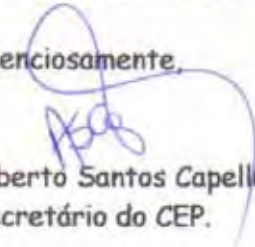
Prezada Dr.<sup>a</sup> Thais,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa "Estudo dos níveis séricos da proteína c-reativa em pacientes com asma persistente grave e sua correlação com o controle clínico da doença", a ser conduzido por Nelmara Camargo, orientada por Vossa Senhoria, e Co-orientada pelo Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 04/12/2006.

Situação do Projeto: **APROVADO:**

- Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.

Atenciosamente,

  
Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CÂMPUS DE BOTUCATU  
FACULDADE DE MEDICINA  
Seção de Pós-Graduação

Fis. ....
Proc. ....
Rub. ....

BOTUCATU, SP - RUBIÃO JÚNIOR - CEP 18618-970 - PABX (0xx14) 3811-6022

### JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa "Estudo dos níveis séricos da Proteína C reativa em pacientes com asma persistente grave e sua correlação com o controle clínico da doença" aprovado pelo CEP em 04/12/2006, teve seu título alterado para "Estudo transversal e longitudinal da associação entre asma e proteína C reativa. Interferência da obesidade nos valores da proteína C reativa em asmáticos", sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Dissertação de Mestrado.

Botucatu, 11/11/2208

Nome/Assinatura do(a) aluno(a) Nelmara Camargo.....*Nelmara Camargo*

Nome/Assinatura do(a) orientador (a) Thais H A T Queluz.....*Thais H A T Queluz*

Programa de Pós Graduação em .Fisiopatologia em Clínica Médica..

✓ **Preencher formulário em 2 vias e protocolar no respectivo CEP**

18:16 11/11/2008 0880000 CONITE DE ETICA EM PESQUISA

**B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA - DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA –FMB-UNESP

**I. Identificação do paciente ou representante legal**

Nome		
RG:	Sexo:	
Endereço		
Cidade	Bairro	
CEP:	Estado:	Fone:

**II. Título da Pesquisa:***Estudo dos níveis séricos da proteína c reativa em pacientes com asma persistente e sua correlação com o controle clínico da doença*

**Pesquisadores Responsáveis:** *Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz e Hugo Hyung Bok Yoo*, médicos, professores do Departamento de Clínica Médica da FMB-UNESP e *Nelmara Camargo*, farmacêutica, aluna do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica.

**III. Explicações dos pesquisadores ao paciente ou representante legal:**

- 1) Objetivo da pesquisa: avaliar se uma substância do sangue pode ajudar a reconhecer melhor os pacientes com asma persistente e seu controle
- 2) Procedimentos utilizados: consulta médica, coleta de 5 ml de sangue e inalação de cloreto de sódio a 4% para colher escarro por 3 vezes (1º dia ,após 15 dias e após 90 dias).
- 3) Complicações e riscos: pode apresentar dor leve e vermelhidão no local da picada por agulha e eventual crise de chiado no peito pela indução do escarro, que serão tratados imediatamente.
- 4) Fui esclarecido que não receberei qualquer remuneração financeira para participar da pesquisa. ( ) sim ( ) não
- 5) Fui esclarecido que minha identidade será preservada, mantendo-se em caráter confidencial todas as informações obtidas. ( ) sim ( ) não
- 6) Fui esclarecido que terei total liberdade de retirar meu consentimento e sair desta pesquisa a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento ( ) sim ( ) não.
- 7) Fui informado que receberei resposta a qualquer pergunta, esclarecimento do procedimento, riscos, benefícios ou qualquer outro assunto relacionado à pesquisa. ( ) sim ( ) não
- 8) Fui informado que os médicos e pesquisadores que participam deste projeto de pesquisa estarão à minha disposição para esclarecimento de qualquer questão relacionado à pesquisa. ( ) sim ( ) não
- 9) Autorizo a apresentação dos resultados deste trabalho em reuniões científicas e revistas da especialidade. ( ) sim ( ) não

**IV. Consentimento pós-informado:**

Eu, \_\_\_\_\_ abaixo assinado, declaro que fui esclarecido sobre o objetivo do presente estudo, assim como sobre os benefícios que podem resultar do estudo. Concordo, portanto, em participar, na qualidade de voluntário, do referido projeto de pesquisa, sob livre e espontânea vontade.

Botucatu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Paciente

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

**Pesquisadora:**

Nelmara Camargo; Tel: (14)3882-4414; celular: (14) 9708-7793;

e-mail: [nelmara@itelefonica.com.br](mailto:nelmara@itelefonica.com.br)

Rua Joaquim Pedro de Matos, 264, Bairro Alto, Botucatu, CEP 18601-033

**Orientadores:**

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz; Tel:(14) 3882-2969;

e-mail: [queluz@fmb.unesp.br](mailto:queluz@fmb.unesp.br)

Hugo Hyung Bok Yoo; Tel (14)3882-2969;

e-mail: [hugo@fmb.unesp.br](mailto:hugo@fmb.unesp.br)

Disciplina de Pneumologia-Departamento de Clínica Médica-FMB-UNESP



## C – 50 PACIENTES ASMÁTICOS (T0)

PACIENTE	IDADE	SEXO	PCR	PFE	PESO	ALTURA	IMC	EOSINÓFILO	NEUTRÓFILO	CLASSIFICAÇÃO
1	52	F	2,73	327	64	1,63	24	2+	2+	MODERADO
2	62	M	1,78	241	78	1,67	28	1+	2+	GRAVE
3	76	M	5,93	154	86	1,70	30	2+	1+	GRAVE
4	34	F	0,32	319	50	1,60	20	3+	1+	MODERADA
5	22	F	0,20	239	45	1,70	16	0	1+	MODERADA
6	34	F	7,14	298	75	1,62	29	1+	2+	GRAVE
7	36	F	7,04	440	87	1,58	35	2+	0	GRAVE
8	58	F	3,87	201	60	1,50	27	2+	2+	INTERMITENTE
9	28	F	5,46	278	68	1,50	30	1+	1+	GRAVE
10	69	F	4,56	242	50	1,40	26	0	0	GRAVE
11	28	F	4,13	399	96	1,65	35	0	1+	MODERADO
12	36	M	3,41	432	90	1,71	31	1+	1+	MODERADO
13	51	F	3,72	204	93	1,67	33	3+	2+	GRAVE
14	54	F	5,71	157	72	1,53	31	0	3+	GRAVE
15	38	F	1,79	355	76	1,55	32	3+	1+	INTERMITENTE
16	33	F	0,75	330	50	1,50	22	3+	1+	GRAVE
17	34	M	4,78	287	76	1,72	26	1+	0	GRAVE
18	53	F	2,30	338	88	1,59	35	1+	1+	INTERMITENTE
19	43	F	0,63	218	63	1,57	26	0	2+	GRAVE
20	66	M	1,62	338	73	1,70	25	2+	1+	MODERADO
21	64	F	11,00	224	87	1,68	31	0	1+	INTERMITENTE
22	58	F	0,36	251	68	1,56	28	0	2+	LEVE
23	52	F	2,55	273	73	1,51	32	0	1+	MODERADO
24	55	F	10,50	231	95	1,64	35	1+	2+	INTERMITENTE
25	68	M	9,21	426	80	1,70	28	0	0	LEVE
26	73	F	8,56	142	82	1,52	35	0	0	GRAVE
27	63	F	3,72	76	55	1,51	24	0	1+	GRAVE
28	77	M	6,85	477	71	1,63	27	2+	2+	LEVE
29	72	M	100	433	90	1,70	31	2+	1+	MODERADA
30	75	F	59,9	246	58	1,60	23	0	2+	GRAVE
31	72	F	1,08	96	54	1,50	24	0	1+	GRAVE
32	59	M	0,72	433	56	1,76	18	0	0	GRAVE
33	51	F	7,57	151	70	1,58	28	0	1+	GRAVE
34	35	M	4,86	314	110	1,78	35	2+	1+	GRAVE
35	37	M	3,39	339	74	1,70	26	2+	2+	GRAVE
36	35	M	0,17	286	56	1,69	20	0	0	GRAVE
37	25	F	0,20	188	73	1,65	27	1+	1+	GRAVE
38	40	F	3,27	200	65	1,59	26	3+	2+	GRAVE
39	51	F	2,33	309	74	1,60	29	2+	1+	GRAVE
40	50	F	19,5	333	146	1,60	57	0	1+	GRAVE
41	74	M	1,69	194	75	1,65	28	2+	1+	GRAVE
42	69	F	3,15	256	80	1,57	32	0	0	INTERMITENTE
43	49	F	1,51	205	77	1,67	28	0	1+	LEVE
44	63	M	8,04	147	88	1,74	29	0	3+	GRAVE
45	50	F	2,4	305	77	1,65	28	0	3+	MODERADA
46	45	F	6,24	447	78	1,55	32	0	1+	LEVE
47	50	M	1,73	159	69	1,56	28	0	2+	MODERADO
48	29	F	5,77	364	72	1,60	28	0	0	MODERADA
49	57	F	4,34	296	69	1,56	28	0	2+	GRAVE
50	66	F	11,3	302	57	1,48	26	0	2+	MODERADA

## D – 32 PACIENTES ASMÁTICOS (T15)

PACIENTE	IDADE	SEXO	PCR	PFE	PESO	ALTURA	IMC	EOSINÓFILO	NEUTRÓFILO	CLASSIFICAÇÃO
1	52	F	0,57	333	64	1,63	24	0	1+	INTERMITENTE
2	62	M	1,66	196	78	1,67	28	1+	1+	GRAVE
3	76	M	0,73	252	86	1,70	30	0	1+	GRAVE
4	34	F	0,29	300	50	1,60	20	3+	1+	MODERADA
6	34	F	0,73	260	75	1,62	29	0	1+	GRAVE
13	51	F	45,9	228	93	1,67	33	0	1+	GRAVE
14	54	F	2,62	157	72	1,53	31	1+	2+	GRAVE
15	38	F	0,82	301	76	1,55	32	0	1+	INTERMITENTE
16	33	F	0,38	318	50	1,50	22	1+	0	GRAVE
17	34	M	7,02	314	76	1,72	26	0	2+	GRAVE
18	53	F	0,69	321	88	1,59	35	0	1+	INTERMITENTE
19	43	F	0,20	288	63	1,57	26	0	1+	GRAVE
20	66	M	0,24	399	73	1,70	25	0	2+	MODERADO
25	68	M	0,50	388	80	1,70	28	0	1+	LEVE
26	73	F	1,62	132	82	1,52	35	0	2+	GRAVE
27	63	F	4,27	127	55	1,51	24	0	2+	GRAVE
28	77	M	0,32	311	71	1,63	27	0	2+	LEVE
29	72	M	3,32	448	90	1,70	31	0	2+	MODERADA
30	75	F	59,9	146	58	1,60	23	0	2+	GRAVE
32	59	M	1,32	399	56	1,76	18	0	0	GRAVE
33	51	F	42,20	200	70	1,58	28	0	3+	GRAVE
34	35	M	3,21	361	110	1,78	35	0	0	GRAVE
35	37	M	0,44	391	74	1,70	26	0	0	GRAVE
37	25	F	0,20	289	73	1,65	27	0	2+	GRAVE
38	40	F	2,45	297	65	1,59	26	2+	2+	GRAVE
39	51	F	2,20	332	74	1,60	29	0	3+	GRAVE
40	50	F	18,10	269	146	1,60	57	2+	1+	GRAVE
42	69	F	1,71	298	80	1,57	32	0	0	INTERMITENTE
44	63	M	0,77	147	88	1,74	29	0	0	GRAVE
45	50	F	0,40	403	77	1,65	28	1+	0	MODERADA
46	45	F	5,40	573	78	1,55	32	2+	0	LEVE
47	50	M	1,54	187	69	1,56	28	0	1+	MODERADA

## E – 17 PACIENTES ASMÁTICOS (T30)

PACIENTE	IDADE	SEXO	PCR	PFE	PESO	ALTURA	IMC	CLASSIFICAÇÃO
1	52	F	1,91	357	64	1,63	24	INTERMITENTE
2	62	M	15,0	218	78	1,67	28	GRAVE
3	76	M	12,2	132	86	1,70	30	GRAVE
13	51	F	3,07	228	93	1,67	33	GRAVE
14	54	F	3,57	178	72	1,53	31	GRAVE
16	33	F	0,65	301	50	1,50	22	GRAVE
18	53	F	2,19	298	88	1,59	35	INTERMITENTE
19	43	F	1,10	165	63	1,57	26	GRAVE
20	68	M	1,32	396	80	1,70	28	LEVE
28	77	M	3,59	345	71	1,63	27	LEVE
29	72	M	3,92	403	90	1,70	31	MODERADA
30	75	F	59,9	183	58	1,60	23	GRAVE
34	35	M	3,45	336	110	1,78	35	GRAVE
35	37	M	0,89	333	74	1,70	26	GRAVE
37	25	F	0,56	464	73	1,65	27	GRAVE
38	40	F	0,72	242	65	1,59	26	GRAVE
39	51	F	3,19	233	74	1,60	29	GRAVE

## F – 13 PACIENTES ASMÁTICOS (T60)

PACIENTE	IDADE	SEXO	PCR	PFE	PESO	ALTURA	IMC	CLASSIFICAÇÃO
1	52	F	2,03	351	64	1,63	24	INTERMITENTE
2	62	M	2,07	218	78	1,67	28	GRAVE
13	51	F	1,35	222	93	1,67	33	GRAVE
14	54	F	12,7	148	72	1,53	31	GRAVE
16	33	F	2,25	284	50	1,50	22	GRAVE
18	53	F	1,88	252	88	1,59	35	INTERMITENTE
25	68	M	1,26	418	80	1,70	28	LEVE
28	77	M	8,35	464	71	1,63	27	LEVE
29	72	M	1,98	560	90	1,70	31	MODERADA
35	37	M	1,01	513	74	1,70	26	GRAVE
37	25	F	0,20	316	73	1,65	27	GRAVE
38	40	F	0,73	351	65	1,59	26	GRAVE
39	51	F	3,21	478	74	1,60	29	GRAVE

**G – 9 PACIENTES ASMÁTICOS (T90)**

PACIENTE	IDADE	SEXO	PCR	PFE	PESO	ALTURA	IMC	EOSINÓFILO	NEUTRÓFILO	CLASSIFICAÇÃO
1	52	F	2,02	315	64	1,63	24	0	0	INTERMITENTE
2	62	M	1,94	226	78	1,67	28	1+	2+	GRAVE
13	51	F	2,23	228	93	1,67	33	0	1+	GRAVE
14	54	F	4,65	146	72	1,53	31	0	1+	GRAVE
16	33	F	0,86	394	50	1,50	22	1+	1+	GRAVE
25	68	M	0,48	457	80	1,70	28	0	2+	LEVE
29	72	M	3,10	583	90	1,70	31	1+	2+	MODERADA
37	25	F	0,28	458	73	1,65	27	1+	1+	GRAVE
38	40	F	2,37	479	65	1,59	26	1+	0	GRAVE

## H – CONTROLES NORMAIS

PACIENTE	IDADE	SEXO	PCR	PFE	ALTURA	PESO	IMC	NEUTRÓFILO	EOSINÓFILO
1	37	F	2,73	407	1,70	70	24	1+	0
2	45	F	0,47	328	1,72	71	24	1+	0
3	33	F	1,97	344	1,55	53	22	0	1+
4	29	M	0,32	474	1,60	60	23	0	0
5	21	F	7,68	314	1,62	64	24	0	0
6	26	F	0,89	438	1,68	50	18	0	0
7	27	M	0,49	636	1,78	77	24	0	0
8	22	F	0,45	466	1,68	55	19	0	0
9	18	F	1,49	266	1,75	70	23	1+	0
10	26	M	0,47	369	1,69	67	23	3+	0
11	69	F	0,58	475	1,67	57	20	1+	1+
12	68	M	0,20	628	1,77	76	24	2+	0
13	24	F	0,95	250	1,58	46	18	0	0
14	28	F	0,37	599	1,70	62	21	1+	0
15	49	F	0,29	400	1,60	62	24	0	0

**I – CONTROLES OBESOS NÃO ASMÁTICOS**

<b>PACIENTE</b>	<b>IDADE</b>	<b>SEXO</b>	<b>PCR</b>	<b>ALTURA</b>	<b>PESO</b>	<b>IMC</b>
1	43	M	26,7	1,79	116	36
2	44	F	1,2	1,70	88	30
3	54	F	3,6	1,73	108	36
4	21	F	1,9	1,61	78	30
5	40	F	16,3	1,56	98	40
6	39	F	1,8	1,52	83	36
7	44	F	6,5	1,58	101	40
8	56	F	8,0	1,53	84	36
9	75	M	1,7	1,73	95	32
10	42	M	1,6	1,76	113	36
11	54	F	2,3	1,60	84	33
12	34	F	1,5	1,65	85	31
13	52	F	4,7	1,55	87	36
14	41	F	2,6	1,59	100	40
15	40	F	1,2	1,63	81	30